

PCT

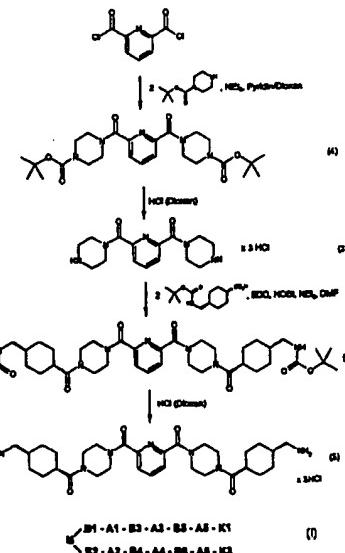
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 401/12, 295/192, A61K 31/44	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40083 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00726		D-81373 München (DE). BÄR, Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas [DE/DE]; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). STADLWIESER, Josef [AT/DE]; Im Apfelgarten 3, D-78465 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). DOMINIK, Andreas [DE/DE]; Engelbert-Weltin-Weg 1, D-78476 Allensbach (DE). THIBAUT, Ulrich [DE/DE]; Egger Wiese 14, D-78464 Konstanz (DE). BUNDSCUH, Daniela [DE/DE]; Rheingutstrasse 17, D-78462 Konstanz (DE). BEUME, Rolf [DE/DE]; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). GOEBEL, Karl-Josef [DE/DE]; Im Kirchental 12, D-78315 Radolfzell (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Februar 1999 (04.02.99)		(74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).
(30) Prioritätsdaten: 198 04 761.4 6. Februar 1998 (06.02.98) DE 198 51 299.6 6. November 1998 (06.11.98) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgartenstrasse 2, D-80539 München (DE). BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BODE, Wolfram [DE/DE]; Tulpenstrasse 5, D-82131 Gauting (DE). MORODER, Luis [DE/DE]; Alexander-Fleming-Strasse 10, D-82152 Martinsried (DE). PEREIRA, Pedro, Jose, Barbosa [PT/DE]; Schwalbenweg 9, D-82152 Krailling (DE). BERGNER, Andreas [DE/DE]; Ammerseestrasse 8, D-82061 Neuried (DE). HUBER, Robert [DE/DE]; Schlesierstrasse 13, D-82110 Germering (DE). SOMMERHOFF, Christian [DE/DE]; Denningerstrasse 146, D-81927 München (DE). SCHASCHKE, Norbert [DE/DE]; Hansastrasse 101,		
(54) Title: TRYPTASE INHIBITORS		
(54) Bezeichnung: TRYPTASE-INHIBITOREN		
(57) Abstract		
The invention relates to compounds of formula (I), wherein M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 and K2 have the meanings given in the description. Said compounds are novel effective inhibitors of human tryptase.		
(57) Zusammenfassung		
Verbindungen der Formel (I), worin M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 und K2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Inhibitoren der humanen Tryptase.		

Verbindungen der Formel (I), worin M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 und K2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Inhibitoren der humanen Tryptase.



(I)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PL	Polen		
CN	China	KZ	Kasachstan	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänen		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

TRYPTASE-INHIBITOREN

5

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Inhibitoren von humaner Tryptase, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

10

Bekannter technischer Hintergrund

Humane Tryptase ist eine Serinproteinase, die in humanen Mastzellen das überwiegend vorliegende Protein darstellt. Tryptase umfaßt vier eng verwandte Enzyme (α , I, II/ β , III; mit 90 bis 98 % Sequenzidentität) (vgl. Miller et al., J.Clin.Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller et al., J.Clin.Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice et al., Proc.Natl.Acad.Sci., USA 87 (1990) 3811-3815). Mit Ausnahme der α -Tryptase (Schwartz et al., J.Clin.Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai et al., J.Clin.Invest. 97 (1996) 988-995) werden die Enzyme intrazellulär aktiviert und in katalytisch aktiver Form in Sekretgranulen gelagert.

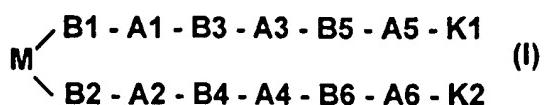
Tryptase weist im Vergleich zu anderen bekannten Serinproteinasen, wie z.B. Trypsin oder Chymotrypsin einige besondere Eigenschaften auf (Schwartz et al., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G.H. Caughey, "Mast cell proteases in immunology and biology." Marcel Dekker, Inc., New York, 1995). Tryptase aus humanem Gewebe weist eine nicht kovalent verknüpfte tetramere Struktur auf, die durch Heparin oder andere Proteoglycane stabilisiert sein muß, um proteolytisch aktiv zu sein.

In den internationalen Anmeldungen WO95/32945, WO96/09297 und WO98/04537 werden
30 niedermolekulare Verbindungen als Inhibitoren der Tryptase beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

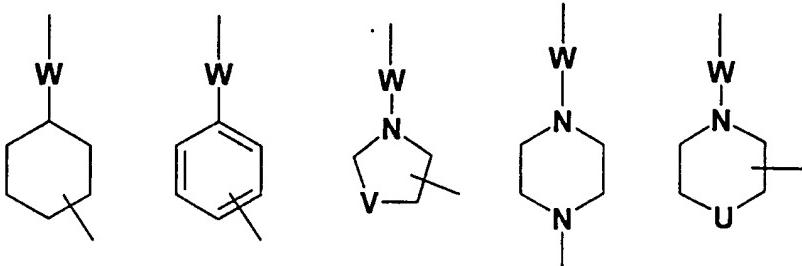
35 Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen der Formel I überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



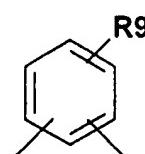
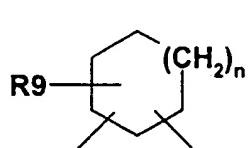
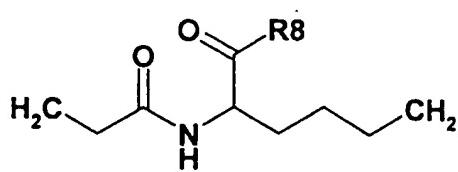
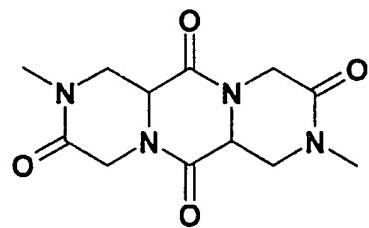
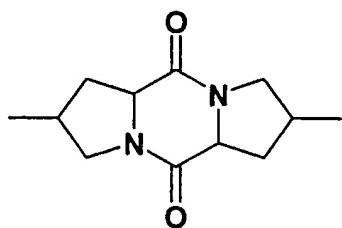
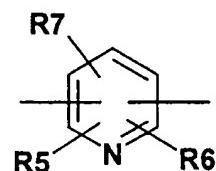
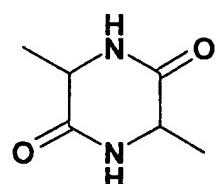
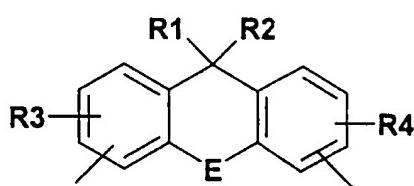
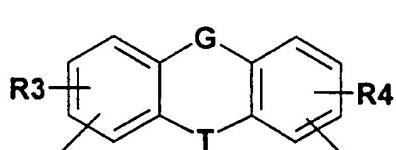
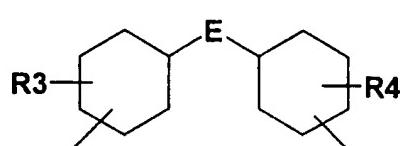
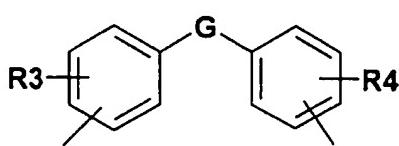
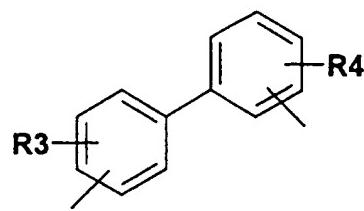
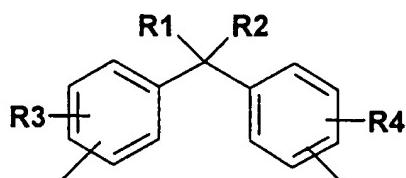
worin

- A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel),
 -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine
 5 Bindung bedeuten,
- A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
 -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der
 Gruppe



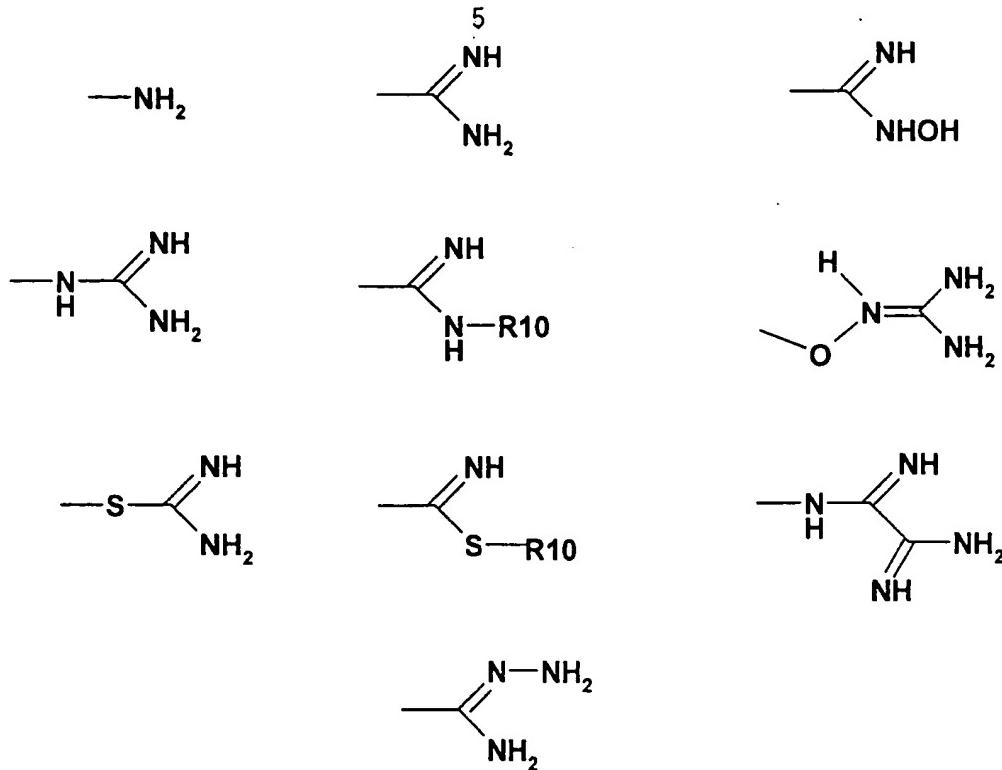
wobei

- 10 U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen) bedeutet, und
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-,
 -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
 15 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

- R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten
- 5 oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,
- R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,
- E -CH₂-,-O- oder eine Bindung bedeutet,
- 10 G -S-, -O- oder -S(O)₂- bedeutet,
- T -CH₂-,-O- oder eine Bindung bedeutet,
- R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,
- R8 1-4C-Alkoxy, N(R81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,
- 15 R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,
- n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
- 20 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
- B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
- B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
- 25 m 0 oder 1 bedeutet,
- p 0 oder 1 bedeutet,
- X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cyclo-alkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

20

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-C-Alkyl seien beispielsweise der 2,2,3,3,3--Pentafluorpropyl-, der Perfluorethyl-, der 1,2,2-Trifluorethyl-, der 1,1,2,2-Tetrafluorethyl-, der 2,2,2-Trifluorethyl-, der Trifluormethyl- und der Difluormethylrest genannt.

5

Als 5- oder 6-gliedriger cyclischer Kohlenwasserstoff sei Cyclopentan oder Cyclohexan genannt.

1-C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der 10 Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

1-C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte 1-C-Alkylenreste, beispielsweise den Methylen- [-CH₂-], Ethylen- [-CH₂-CH₂-], Trimethylen- [-CH₂-CH₂-CH₂-], Tetramethylen- 15 [-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-], 1,2-Dimethylethylen- [-CH(CH₃)-CH(CH₃)-], 1,1-Dimethylethylen- [-C(CH₃)₂-CH₂-], 2,2-Dimethylethylen- [-CH₂-C(CH₃)₂-], Isopropyliden- [-C(CH₃)₂-] oder den 1-Methylethylenrest [-CH(CH₃)-CH₂-].

1-3C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte 1-3C-Alkylenreste, beispielsweise den Methylen- [-CH₂-], Ethylen- [-CH₂-CH₂-], Trimethylen- [-CH₂-CH₂-CH₂-], Isopropyliden- [-C(CH₃)₂-] 20 oder den 1-Methylethylenrest [-CH(CH₃)-CH₂-].

Hat m die Bedeutung 0, so steht die Gruppe -(C(O))_m- für eine Bindung.

25 Hat p die Bedeutung 0, so steht die Gruppe -(C(O))_p- für eine Bindung.

Hat n die Bedeutung 0, so steht die Gruppe -(CH₂)_n- für eine Bindung.

4-11C-Heteroaryl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – mono- oder bicyclischen 30 aromatischen Kohlenwasserstoff, der 4 bis 11 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere der Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Im Falle von Bicyclen ist mindestens einer der Ringe aromatisch. Beispielhaft genannt seien Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyrimidin-5-yl, Imidazol-1-yl und Benzimidazol-5-yl.

35

2-7C-Heterocycloalkyl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoff, der 2 bis 7 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Beispielhaft genannt seien 40 Piperid-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl und Morpholin-2-yl.

- 5-12C-Arylen steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – divalenten mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der 5 bis 12 C-Atome aufweist, wobei bei den bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffresten mindestens einer der Ringe aromatisch ist.
- 5 10 15 20 25 30 35 40
- 5 Die freien Valenzen können sich beide am aromatischen, beide am nichtaromatischen oder eine am aromatischen und eine am nichtaromatischen Ring befinden. Beispielhaft genannt seien 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen und 2,6-Naphthylen.
- 5-12C-Heteroarylen steht für einen Arylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 4 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielhaft genannt seien 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,5-Benzofuranylen, 2,6-Chinolinylén und 4,2-Thiazolylen.
- 3-8C-Cycloalkylen steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – divalenten monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoffrest, der 3 bis 8 C-Atome aufweist. Beispielhaft genannt seien der 1,3-Cyclopentylen-, der 1,3-Cyclohexylen- und bevorzugt der 1,4-Cyclohexylenrest.
- 3-8C-Heterocycloalkylen steht für einen Cycloalkylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 3 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielhaft genannt seien der 1,4-Piperidinylen-, 1,4-Piperazinylen-, 2,5-Pyrrolidinylen-, 4,2-Imidazolidinylen- und bevorzugt der 4,1-Piperidinylenrest.
- 1-4C-Alkoxy carbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) und der Ethoxycarbonylrest ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) genannt.
- 1-4C-Alkylcarbonyloxy steht für eine Carbonyloxygruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetoxyrest ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-\text{O}-$) genannt.
- Mehrere der unter M aufgeführten Gruppen besitzen an sich oder aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren. Die Erfindung umfaßt daher sowohl alle reinen Enantiomeren und alle reinen Diastereomeren, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.
- Die Gruppen Z1 bzw. Z2 befinden sich definitionsgemäß zwischen den Gruppen B9 und B11 (-B9-Z1-B11-) bzw. B10 und B12 (-B10-Z2-B12-). Entsprechend steht bei den beispielhaft genannten divalenten Gruppierungen (z. B. 2,6-Indolylen) die erste Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B9 bzw. B10 und die zweite Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B11 bzw. B12.

Mit dem Begriff terminales Stickstoffatom ist im Rahmen dieser Anmeldung jeweils ein Stickstoffatom in den mit X1, X2, Y1 und Y2 bezeichneten Gruppen gemeint.

- 5 Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 nur ein Stickstoffatom, so ist dieses Stickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 mehrere Stickstoffatome, so ist dasjenige Stickstoffatom, das sich am weitesten von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 (B11)

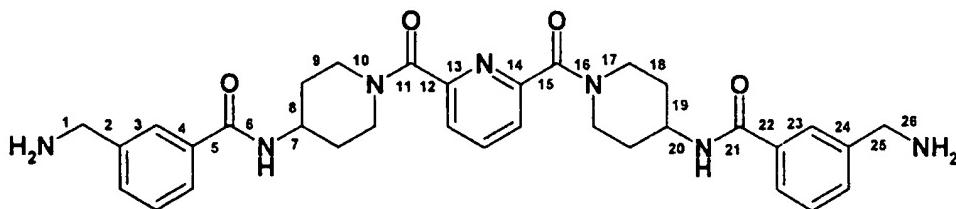
- 10 bzw. B10 (B12) hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.

Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 nur ein Ringstickstoffatom, so ist dieses Ringstickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

- 15 Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 mehrere Ringstickstoffatome, so ist dasjenige Ringstickstoffatom, das sich am weitesten entfernt von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 bzw. B10 hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.

- Erfindungsgemäß wird unter dem direkten Weg zwischen den Stickstoffatomen, die in den als
20 X1 (Y1) oder X2 (Y2) definierten Gruppen als terminale Stickstoffatome fungieren, diejenige Anzahl von Bindungen angesehen, die durch Abzählen der Bindungen, die die kürzest mögliche Verbindungslinie zwischen den terminalen Stickstoffatomen darstellen, erhalten wird.

- Folgendes Beispiel soll die Bestimmung der Anzahl der Bindungen auf dem direkten Weg zwischen zwei terminalen Stickstoffatomen verdeutlichen:



Der direkte Weg beinhaltet hier 26 Bindungen.

- Bei den erfindungsgemäßen Inhibitoren handelt es sich um bifunktionelle Inhibitoren, d.h. Inhibitoren mit zwei bindefähigen, funktionellen Gruppen. Diese Gruppen sind derart ausgestaltet, daß sie spezifisch an aktive Stellen der Tryptase binden können. Bevorzugt binden die beiden funktionellen Gruppen des Inhibitors an aktive Stellen in verschiedenen Monomer-Untereinheiten des Tryptase-Tetramers.

- 35 Die erfindungsgemäßen Inhibitoren sind zur Hemmung von humaner Tryptase geeignet. Unter

humaner Tryptase wird insbesondere das humane Enzym β -Tryptase mit der EC-Nr. 3.4.21.59 verstanden.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 10 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden 15 Mengenverhältnis eingesetzt werden.

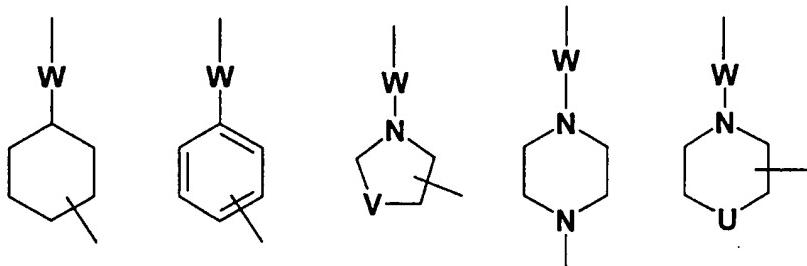
Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die 20 Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche 25 Salze übergeführt.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle 30 Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

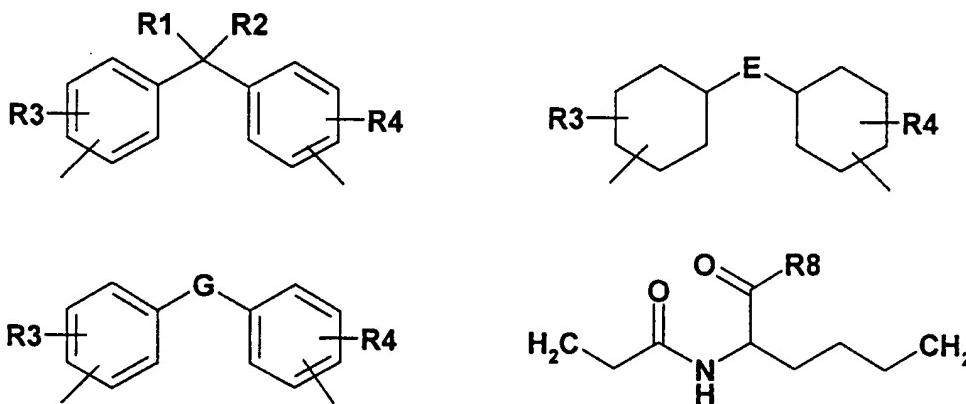
Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind solche, worin
35 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

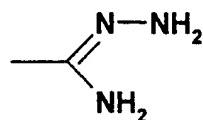
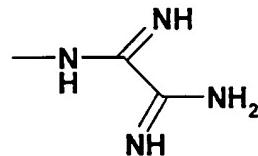
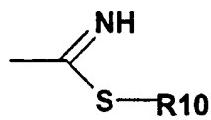
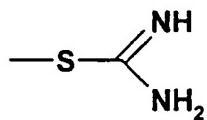
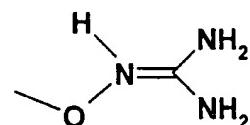
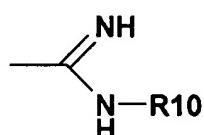
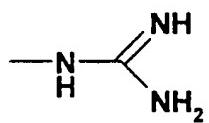
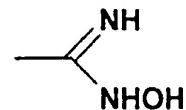
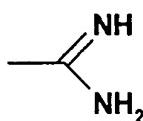
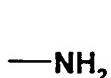
- 5 U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
 10 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

- R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch
 15 Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,
- R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder
 20 verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,
 E -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,
 G -S-, -O- oder -S(O)₂- bedeutet,
 R8 1-4C-Alkoxy, N(81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,

- R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
- K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
- B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen
- 5 bedeuten,
- B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
- m 0 oder 1 bedeutet,
- p 0 oder 1 bedeutet,
- 10 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

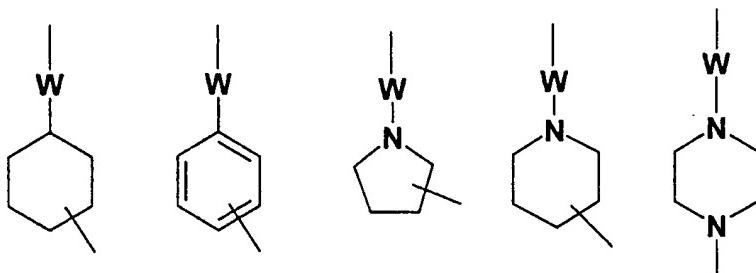
- R10 1-4C-Alkyl bedeutet,
- Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-
- 15 cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,
- Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cyclo-
- alkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,
- wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocyc-
- 20 cloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

- 5 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

- 10 Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin
A1 und A2 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-NH-$, $-O-$ (Sauerstoff), $-C(O)-NH-$,
 $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$ oder eine Bindung bedeuten,
A3 und A4 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NH-$,
 $-NH-C(O)-$ oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

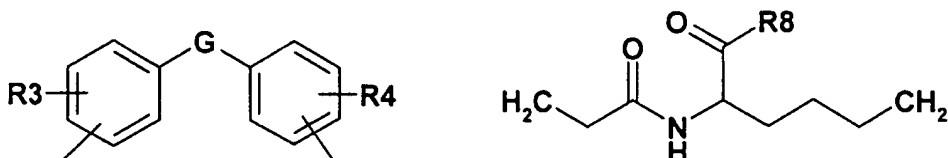


- 15 wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

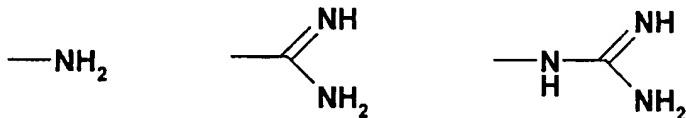
M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



- wobei R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam

und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

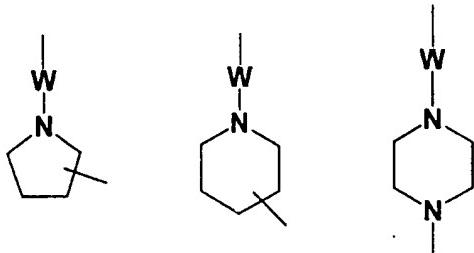
- R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder
5 verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,
 E -CH₂-,-O- oder eine Bindung bedeutet,
 G -S-, -O- oder -S(O)₂- bedeutet,
 R8 1-4C-Alkoxy, N(R81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,
 R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
 10 K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder geradkettiges
 oder verzweigtes 1-4C-Alkylen bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Al-
 15 kylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



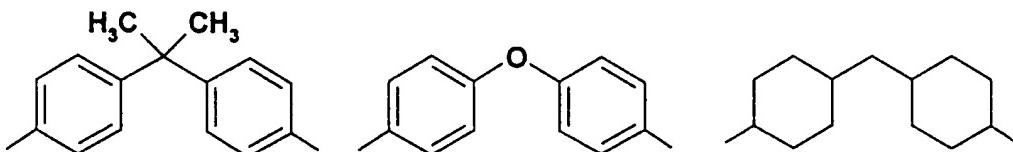
- 20 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morphin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imida-
 zol-4-yl, 5-Methyl-Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Py-
 rimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,
 25 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen,
 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Pipera-
 zinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen,
 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen,
 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazol-
 30 ylen, 2,6-Chinolinyle, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,
 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen
 vorhanden sein müssen,
 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-
 aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
 35 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der
 Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung

annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

- Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin
- 5 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O- (Sauerstoff) oder -NH-C(O)- bedeuten,
A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-NH- oder ausgewählt sind aus der
Gruppe

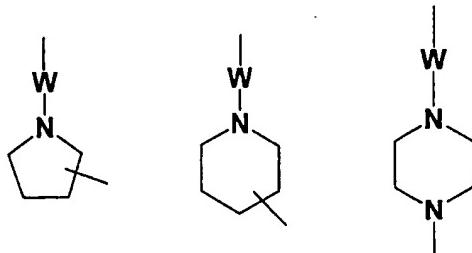


wobei W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung
10 bedeuten,
M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

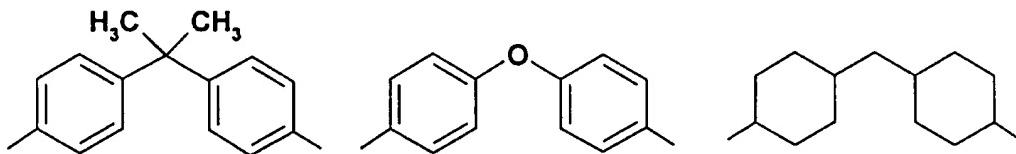


- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
- 15 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH₂- (Methylen) bedeuten,
B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder
1-2C-Alkylen bedeuten,
- 20 m 0 oder 1 bedeutet,
p 0 oder 1 bedeutet,
X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Amidino oder Guanidino bedeuten,
Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen
oder 1,4-Piperazinylen bedeuten,
- 25 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
die Salze dieser Verbindungen, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.
- 30

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin
 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O- (Sauerstoff) oder -NH-C(O)- bedeuten,
 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-NH- bedeuten oder ausgewählt sind aus der
 Gruppe



- 5 wobei W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten,
 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



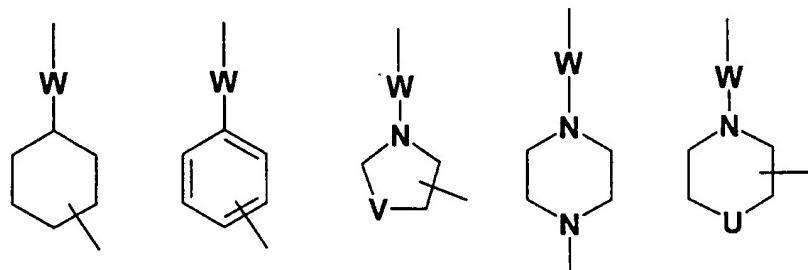
- 10 K1 -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
 K2 -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH₂- (Methylen) bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH₂- (Methylene) bedeuten,
 15 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Amidino oder Guanidino bedeuten,
 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen
 20 oder 1,4-Piperazinylen bedeuten,
 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
 die Salze dieser Verbindungen, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12
 25 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind Bis{4-[4-(4-aminomethylcyclohexanoyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4,4'-diamino-diphenylether, Bis{4-[(3-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether, Di{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl)cyclohexylimethan, 2,2-Bis-[4-(4-guanidinyl-benzylamino)-carbonylmethoxyphenyl]propan, 2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy)phenyl]-propan und 2,2-Bis-{4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinyl-carbonyloxy]phenyl}-propan, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind solche, worin

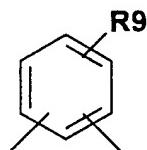
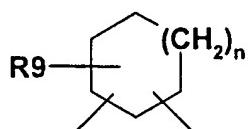
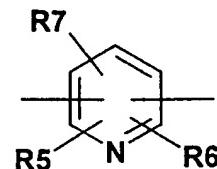
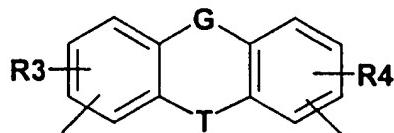
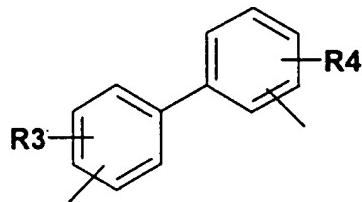
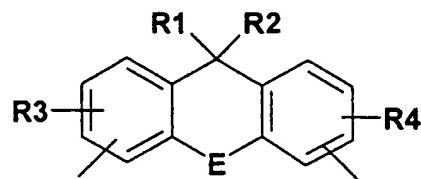
10 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel),
 -S(O)₂- , -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂- , -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine
 Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
 15 -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der
 Gruppe



20 wobei

U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-,
 25 -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten

5 oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

10 E -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -S-, -O- oder -S(O)₂- bedeutet,

T -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

15 R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,

n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

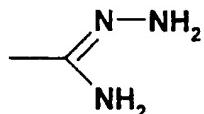
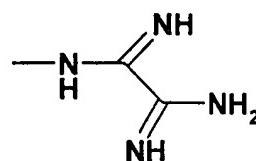
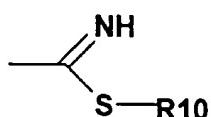
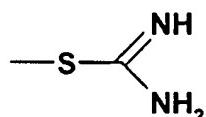
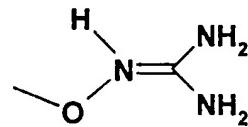
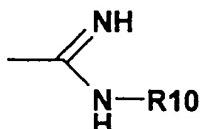
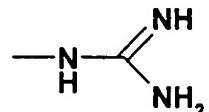
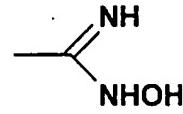
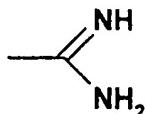
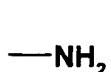
20 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

25 p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

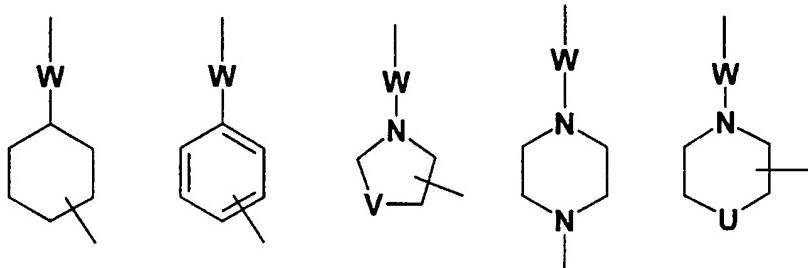
R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

- 5 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-
cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,
Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cyclo-
alkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,
wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocy-
10 cloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus
der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alk-
oxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein
kann,
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen
15 vorhanden sein müssen,
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-
aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der
Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung
20 annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonyl-
gruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind einerseits solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel),
 -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine
 Bindung bedeuten,

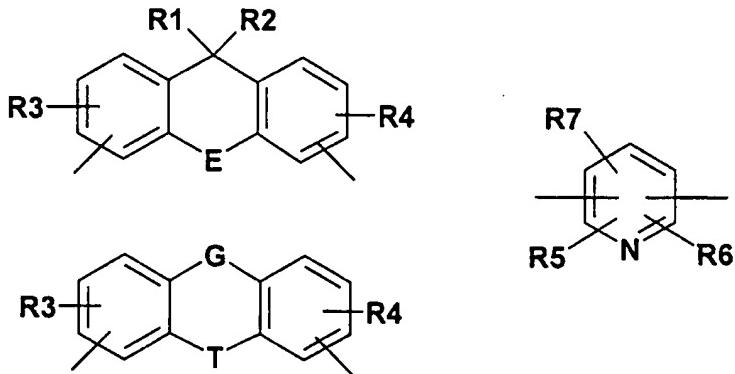
- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
 -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der
 Gruppe



wobei

- U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
 10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeuten,
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-,
 -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

15

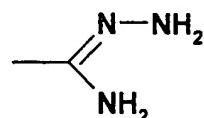
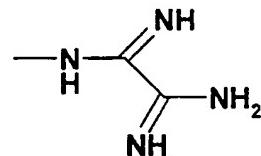
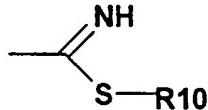
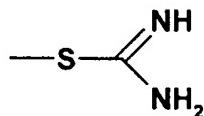
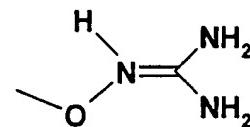
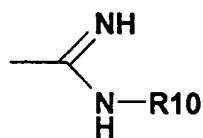
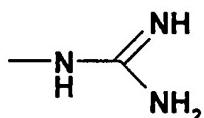
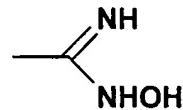
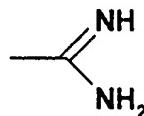


wobei

- R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes
 1-4C-Alkyl bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlen-
 stoffatoms an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls sub-
 stituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,
 R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder
 verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

20

- E -CH₂-,-O- oder eine Bindung bedeutet,
 G -S(O)₂- bedeutet,
 T -CH₂-,-O- oder eine Bindung bedeutet,
 R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
 5 R7 Pyridyl bedeutet,
 K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen
 bedeuten,
 10 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alk-
 ylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

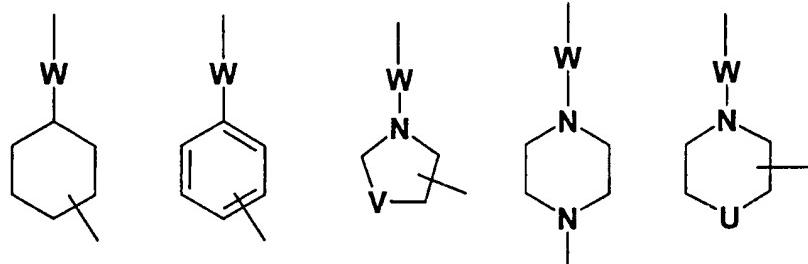


15

wobei

- R10 1-4C-Alkyl bedeutet,
 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-
 cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,
 20 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cyclo-
 alkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

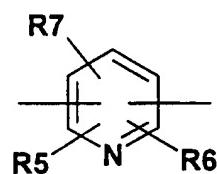
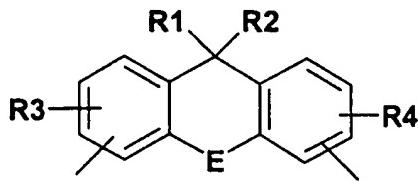
- wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteraryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,
- und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
- die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
- 10 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.
- 15 Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind andererseits solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
- A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
20 -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

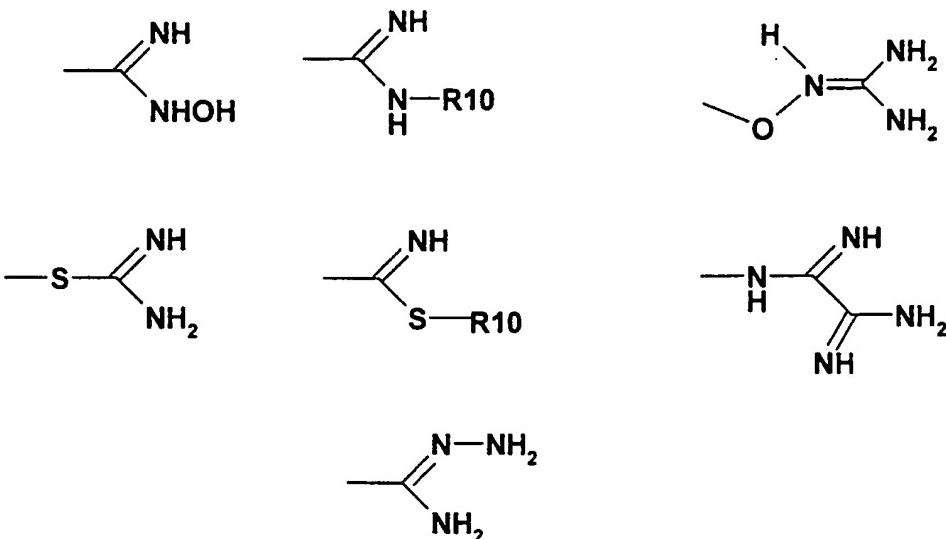
- U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und
25 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

- 5 R1 und R2 gleich oder verschieden sind und 1-4C-Alkyl bedeuten oder gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das sie gebunden sind Carbonyl bedeuten,
R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkyreste bedeuten,
 - E -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,
 - 10 G -O-(Sauerstoff) oder -S- (Schwefel) bedeutet,
 - T -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,
 - R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
 - R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder Phenyl bedeutet,
 - K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
 - 15 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 - B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 - B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
 - 20 m 0 oder 1 bedeutet,
 - p 0 oder 1 bedeutet,
- X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

15 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

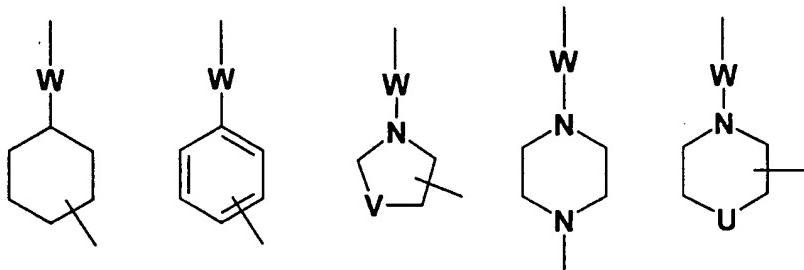
20

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind weiterhin solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)2-, -NH-S(O)2-, -S(O)2-NH-, -NH-S(O)2-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

25

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

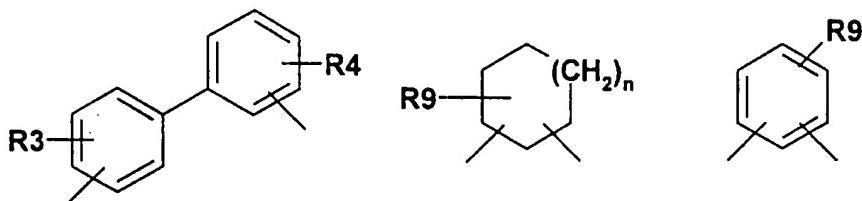
U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),

V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

5 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



10 wobei

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,

15 n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

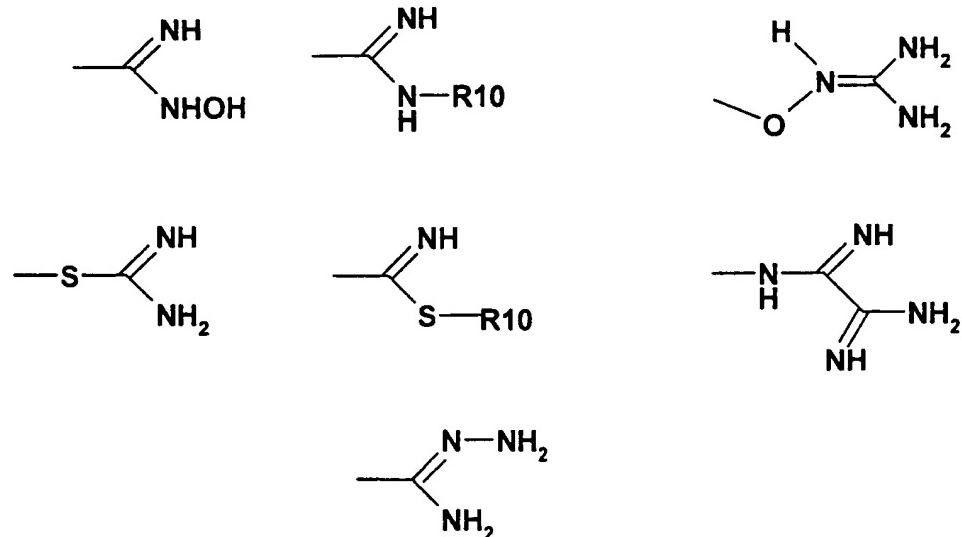
20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

25



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

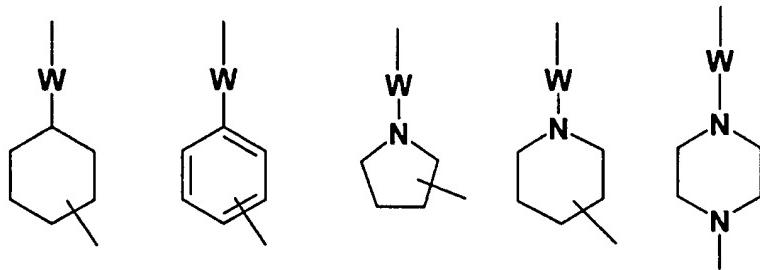
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

20

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind einerseits solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ (Sauerstoff), $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ oder eine Bindung bedeuten,A3 und A4 gleich oder verschieden sind und $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, 25 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

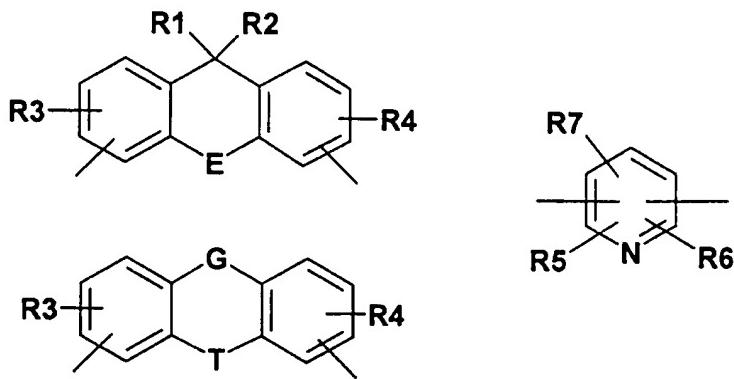


wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- 5 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes

- 10 1-4C-Alkyl bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

- 15 E -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -S(O)₂- bedeutet,

T -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

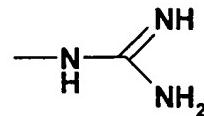
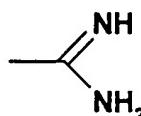
R7 Pyridyl bedeutet,

- 20 K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

- B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylengruppen bedeuten,
- m = 0 oder 1 bedeutet,
- p = 0 oder 1 bedeutet,
- 5 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, 10 Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Methyl-Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazylen, 15 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

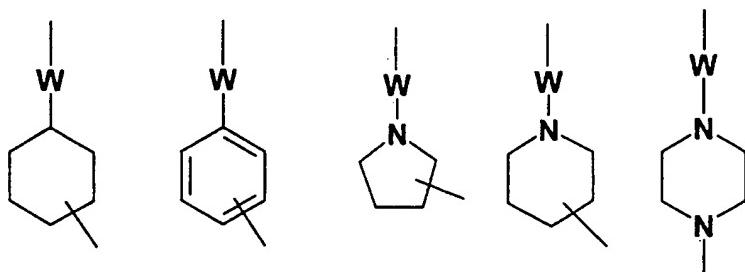
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen 20 vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung 25 annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind andererseits Verbindungen der Formel I worin

30 A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

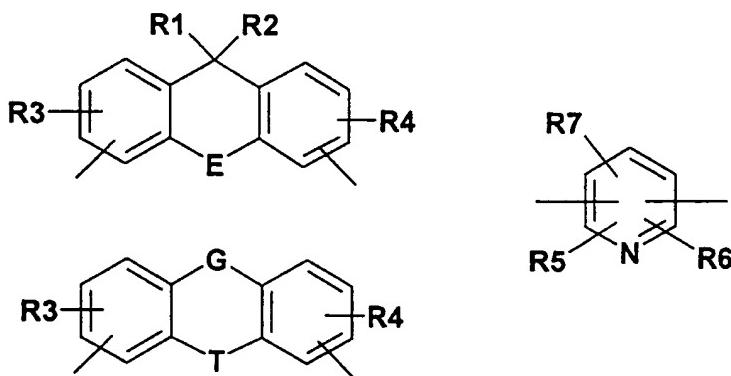


wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- 5 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und 1-4C-Alkyl bedeuten oder gemeinsam und unter

- 10 Einschluß des Kohlenstoffatoms, an das sie gebunden sind Carbonyl bedeuten,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

E -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -O-(Sauerstoff) oder -S- (Schwefel) bedeutet,

- 15 T -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

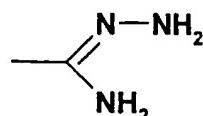
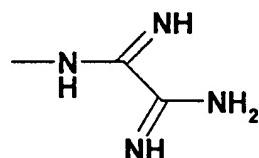
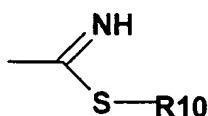
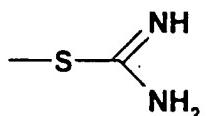
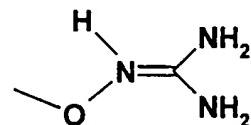
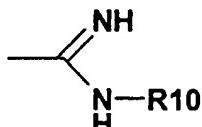
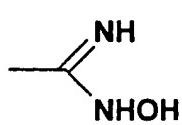
- 20 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p = 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

5 R10 = 1-4C-Alkyl bedeutet,

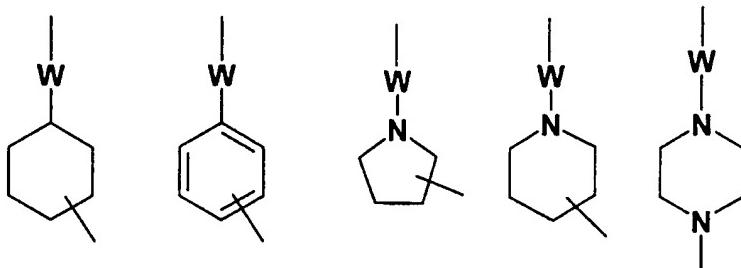
Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morphinol-2-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazineyen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylene, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind weiterhin solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten, A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

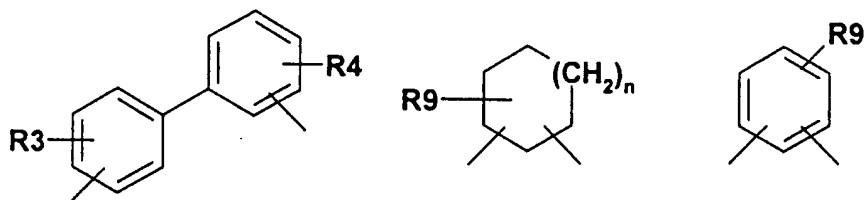


wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

5 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder 10 verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeu- tet,

n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

15 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

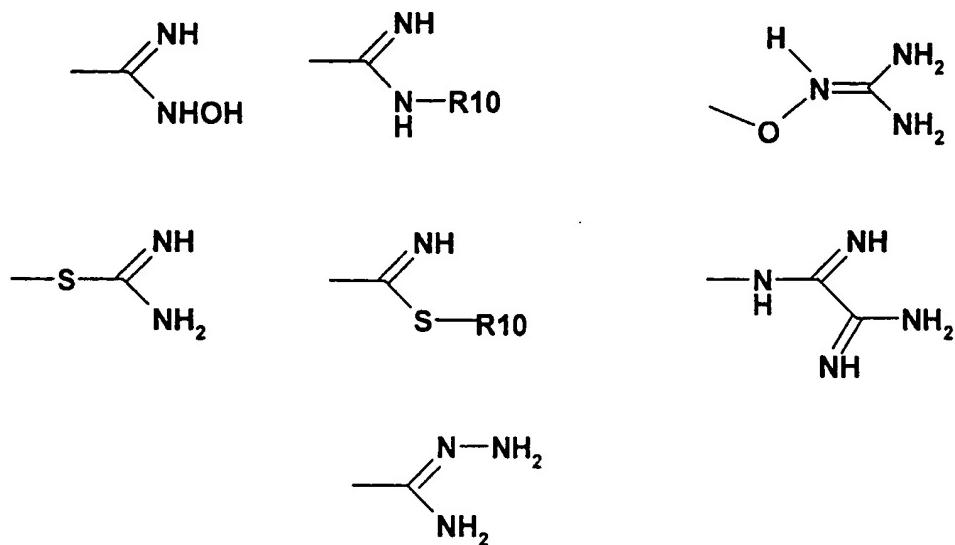
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

20 m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

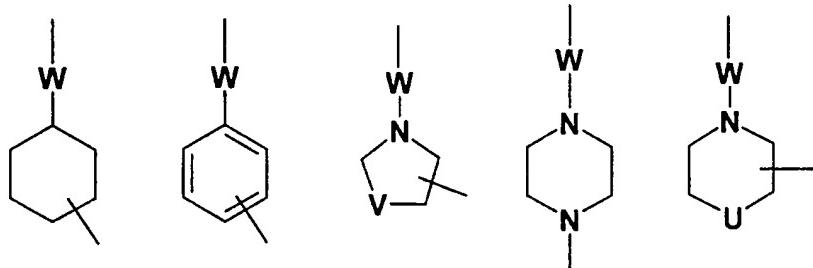
R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazine, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylene, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,
- 10 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
- 15 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
- 20 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen kommen würde.
- 25 Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind außerdem Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexanoyl)-1-piperazid], 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl-amino)-1-piperidid] und Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-piperidid], sowie die Salze dieser Verbindungen.

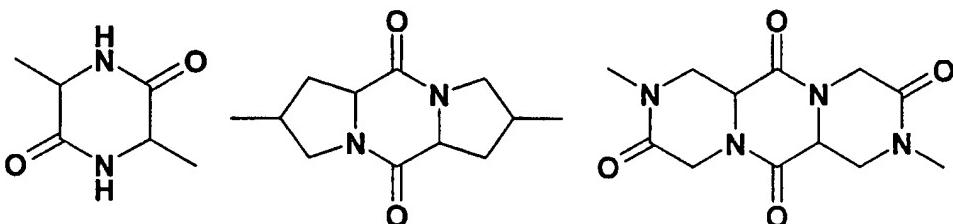
Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung c) der Verbindungen der Formel I sind solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

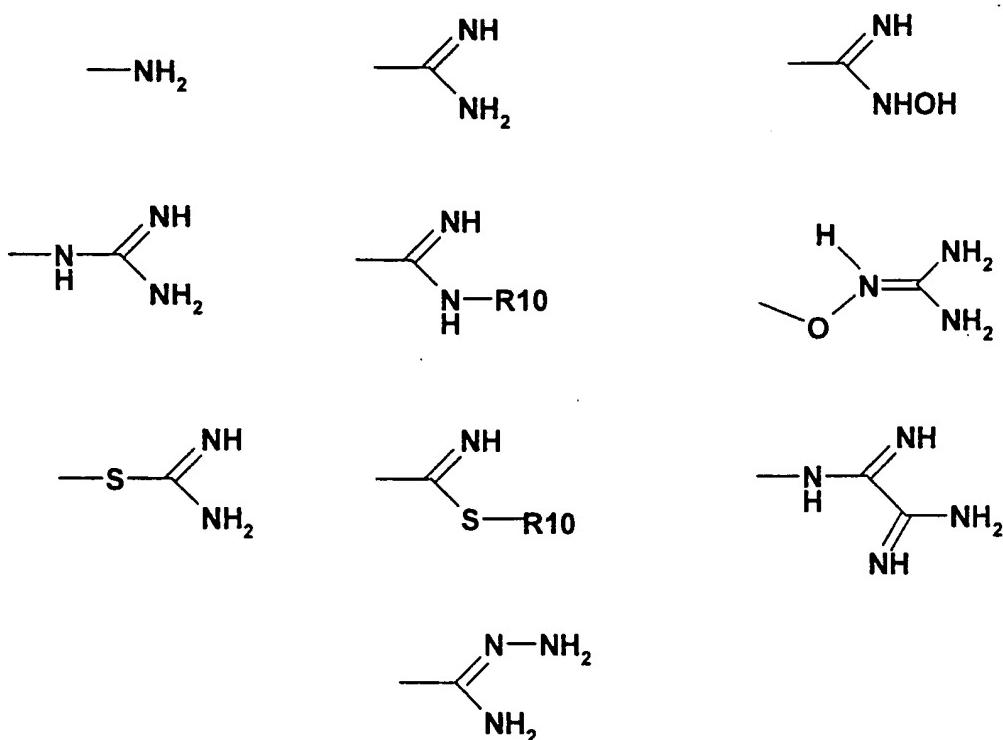
- U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
 10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und
 W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



15

- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

25



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroaryl, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Hetero-cycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

10 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

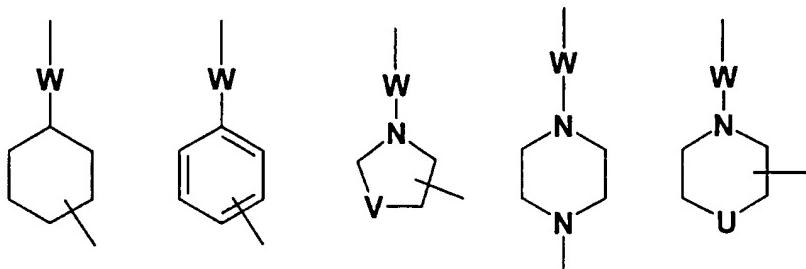
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

15 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel),
 -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine
 Bindung bedeuten,

- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
 -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der
 Gruppe



wobei

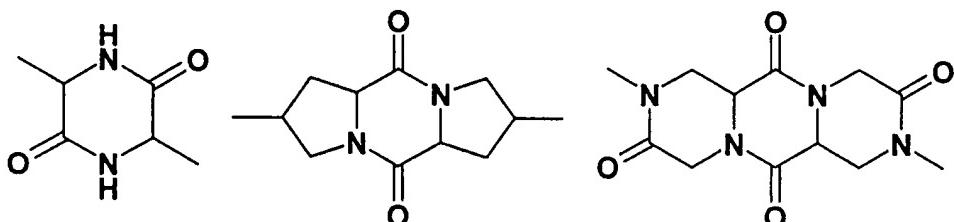
U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),

- 10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-,
 -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



- 15 wobei

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

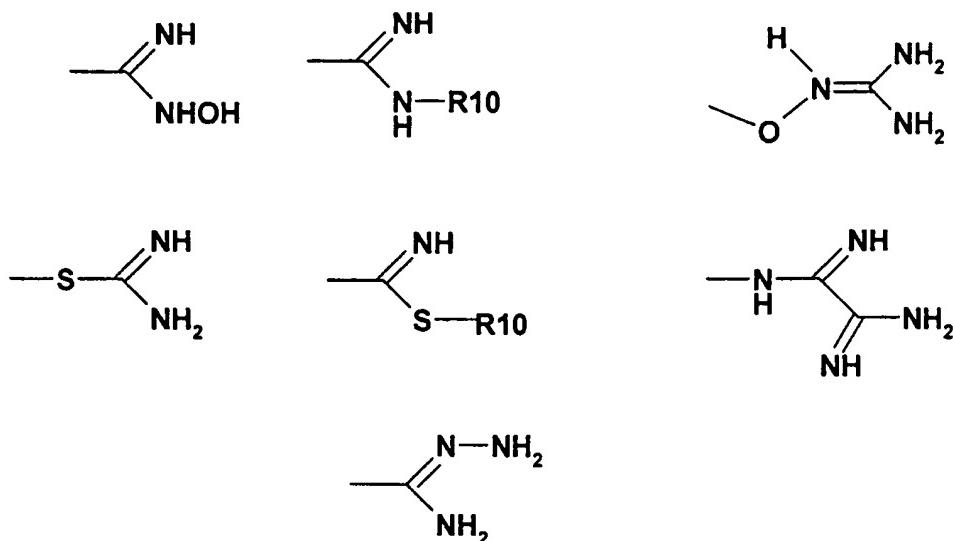
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen
 bedeuten,

- 20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alk-
 ylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

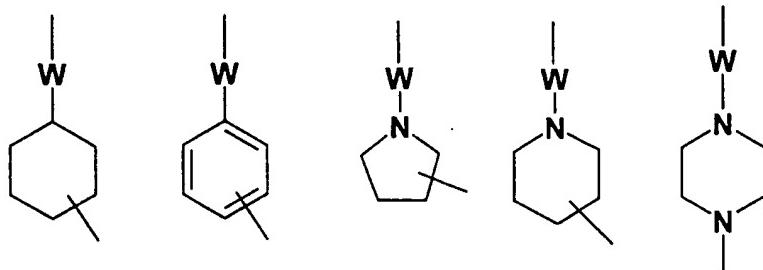
p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

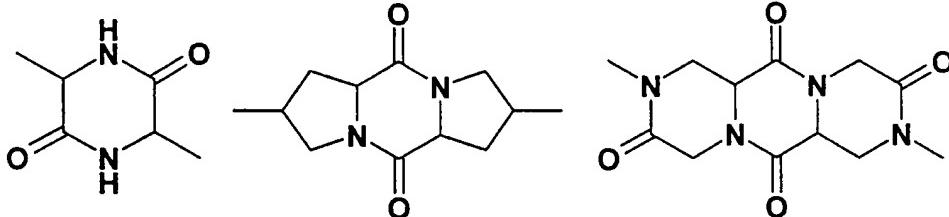
- R10 1-4C-Alkyl bedeutet,
- Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,
- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,
wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteraryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,
- 10 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
15 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.
- 20 Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche, worin
A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -C(O)-NH-,
-NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-,
25 -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



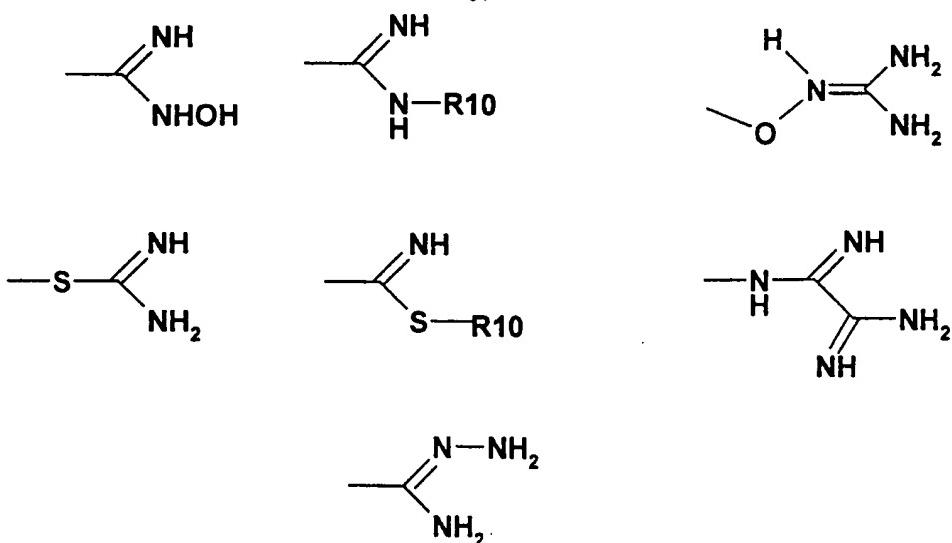
wobei

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

- 5 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
10 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen
bedeuten,
B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alk-
ylen bedeuten,
15 m 0 oder 1 bedeutet,
p 0 oder 1 bedeutet,
X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

- R10 1-4C-Alkyl bedeutet,
- Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morphin-2-yl bedeuten,
- 5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinyle, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,
- 10 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
- die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
- 15 wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.
- 20 Die Verbindungen der Formel I setzen sich aus einer Vielzahl divalerter Bausteine (M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, Z1 und Z2) zusammen. Ihre Synthese kann grundsätzlich ausgehend von jedem dieser Bausteine erfolgen. Bei weitgehend symmetrisch aufgebauten Verbindungen der Formel I ist der Aufbau beginnend vom Zentralbaustein M bevorzugt, während bei überwiegend unsymmetrischen Verbindungen der Formel I die Synthese ausgehend von einem der Endgruppen K1 oder K2 vorteilhaft sein kann.
- 25

Die Verknüpfung der Bausteine erfolgt dabei immer nach dem gleichen, dem Fachmann an sich bekannten Muster.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die Verbindungen der Formel I entweder Baustein für Baustein 5 aufgebaut werden können, oder daß zunächst größere aus mehreren Einzelbausteinen bestehende Fragmente erstellt werden können, die anschließend zum Gesamt molekül zusammengesetzt werden.

Aufgrund der Bedeutungen, die die einzelnen Bausteine der Verbindungen der Formel I annehmen 10 können, treten in den Verbindungen der Formel I Amino- [-NH-], Ether [-O-], Thioether [-S-], Keto- [-C(O)-], Thioketo- [-C(S)-], Sulfonyl- [-S(O)₂-], Ester- [-O-C(O)-, -C(O)-O-], Amid- [-C(O)-NH-, -NH-C(O)-], Sulfonamid [-SO₂-NH-, -NH-SO₂-], Carbamat- [-NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-], Carbamid- (-NH-C(O)-NH-) oder Carbonatbrücken [-O-C(O)-O-] auf.

15 Die Art und Weise, wie solche Brücken hergestellt werden, sind dem Fachmann an sich bekannt, geeignete Methoden und Ausgangsverbindungen zu ihrer Herstellung werden beispielsweise in March, Advanced Organic Chemistry , Reactions, Mechanisms and Structure, Third Edition, 1985, John Wiley & Sons beschrieben.

20 Ether- und Thioetherbrücken können beispielsweise nach der Methode von Williamson hergestellt werden.

Keto- oder Thioketobrücken können beispielsweise als Bestandteil größerer Bausteine, wie z. B. dem 1,3-Dichloraceton eingeführt werden.

25 Sulfonylbrücken können beispielsweise durch Oxidation von Thioetherbrücken erhalten werden.

Für den Aufbau von Esterbrücken ist eine Vielzahl von Methoden bekannt. Beispielhaft genannt sei hier die Umsetzung von Säuren mit Alkoholen, vorzugsweise unter Verwendung von H₂SO₄ 30 oder p-Toluolsulfinsäure als Katalysator; oder unter Zugabe eines wasserentziehenden Mittels, wie zum Beispiel Molekularsieb oder einem Carbodiimid. Des Weiteren kann hier die Umsetzung von Säurechloriden mit Alkoholen genannt werden.

Auch für die Darstellung von Amidbrücken gibt es eine Vielzahl bekannter Methoden. Als Beispiel 35 sei hier die Umsetzung von Säurechloriden mit primären oder sekundären Aminen genannt. Des Weiteren sei auch auf alle die Methoden verwiesen, die für die Peptidchemie entwickelt wurden. Entsprechend lassen sich aus Sulfonsäurechloriden und primären oder sekundären Aminen Sulfonamidbrücken aufbauen.

Carbamatbrücken können z. B. durch Reaktion von Chlorkohlensäureestern mit Aminen hergestellt werden. Die Chlorkohlensäureester ihrerseits können aus Alkoholen und Phosgen aufgebaut werden.

- 5 Eine weitere Variante zum Aufbau von Carbamatbrücken stellt die Addition von Alkoholen an Isocyanate dar.

Ähnlich wie bei den Carbamatbrücken können ausgehend von Chlorkohlensäureestern durch Umsetzung mit Alkoholen (anstatt Aminen) Carbonatbrücken hergestellt werden.

10

Carbamidbrücken lassen sich z. B. durch die Reaktion von Isocyanaten mit Aminen herstellen.

15

Verbindungen der Formel I können auch durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. So können beispielsweise Verbindungen der Formel I, die einen ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryl- oder Heterocycloalkylbaustein aufweisen durch Oxidation in die entsprechenden N-Oxide übergeführt werden.

20

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von Wasserstoffperoxid in Methanol oder m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahren im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

25

Dem Fachmann ist außerdem bekannt, daß es im Fall mehrerer reaktiver Zentren an einer Ausgangs- oder Zwischenverbindung notwendig sein kann, ein oder mehrere reaktive Zentren temporär durch Schutzgruppen zu blockieren, um eine Reaktion gezielt am gewünschten Reaktionszentrum ablaufen zu lassen. Eine ausführliche Beschreibung zur Anwendung einer Vielzahl bewährter Schutzgruppen findet sich beispielsweise in T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

30

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

35

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtern, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können

durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

- 5 Die Herstellung von Verbindungen der Formel I sei exemplarisch an Hand der nachfolgenden Beispiele 1 bis 12 und der Figuren 1 bis 12 aufgezeigt. Weitere Verbindungen der Formel I können analog oder unter Anwendung der oben aufgeführten, dem Fachmann an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- 10 Die Figuren 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 und 12 zeigen Formelschemata für die Herstellung von erfindungsgemäßen bifunktionellen Inhibitoren.

41
BeispieleBeispiel 1:

5 ENDPRODUKT:

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (1) (vgl. Fig. 1)

Zu einer Lösung von 600 mg (780 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] in 7 ml Dioxan tropft man 1,3 ml einer 4,8 N Lösung von HCl in 10 Dioxan (6,2 mmol). Die dicke Suspension wird mit 10 ml Methanol versetzt und 2,5 Std. gerührt. Man engt ein, nimmt in 25 ml Wasser auf und stellt die Lösung auf pH = 11 (NaOH). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und engt ein. Das Produkt wird in 2 ml Dioxan gelöst, mit 0,5 ml einer 4,8 N Lösung von HCl in Dioxan (2,4 mmol) versetzt und die Suspension mit 15 ml Diethylether verdünnt. Die Titelverbindung wird 15 als Hydrochlorid vom Schmp. > 260 °C isoliert.

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (2)

20

Zu einer Suspension von 500 mg (1,21 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-piperazid-trihydrochlorid in 15 ml DMF gibt man nacheinander 1,36 ml (9,7 mmol) Triethylamin, 610 mg (2,42 mmol) 3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-benzoësäure, 330 mg (2,42 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 460 mg (2,42 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl).

25

Nach 75 min wird das Reaktionsgemisch weitgehend eingeengt, mit 20 ml Wasser versetzt und auf pH = 11 gestellt (NaOH). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol = 10:1). Das Eluat wird eingeengt und in Diethylether ausgeröhrt. Man erhält 700 mg (75 %) der Titelverbindung vom Schmp. 195 °C (Aufschäumen bei 110 °C).

30

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-piperazid (3)

Zu einer Suspension von 2,05 g (4,07 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxy-carbonyl-piperazid in 20 ml Dioxan werden 6,8 ml einer 4,8 N Lösung von HCl in Dioxan (16,2 mmol) zugetropft. Man verdünnt die Suspension mit 10 ml Methanol und röhrt bei Raumtemperatur über Nacht. Das Lösungsmittel wird weitgehend eingeengt, die Suspension mit Diethylether ausgeröhrt und unter Schutzgasatmosphäre filtriert. Man erhält 1,7 g (100 %) des Trihydrochlorids der Titelverbindung. Schmp. > 260 °C.

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-piperazid (4)

1,0 g (5,0 mmol) 2,6-Pyridindicarbonyldichlorid in 10 ml Dioxan werden zu einer Lösung von 1,88 g
(10,1 mmol) Piperazin-N-carbonsäure-tert-butylester in 0,82 ml (10,1 mmol) Pyridin, 3,5 ml
5 Triethylamin und 10 ml Dioxan getropft. Man röhrt bei Raumtemperatur über Nacht,
filtriert vom Niederschlag ab und engt die Mutterlauge zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 3 x
30 ml Dichlormethan aus 30 ml Wasser extrahiert. Die über MgSO₄ getrocknete organische Phase
wird eingeengt und aus Diethylether kristallisiert. Man erhält 2,16 g (90 %) der Titelverbindung vom
Schmp. 183-186 °C.

10

Beispiel 2:ENDPRODUKTEPyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexanoyl)-1-piperazid] (5)

15 (vgl. Fig. 2)

Zu einer Lösung von 500 mg (640 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-tert-butyloxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazid] in 10 ml Dioxan tropft man 1,06 ml einer 4,6 N
Lösung von HCl in Dioxan (5,1 mmol). Die dicke Suspension wird mit 20 ml Methanol versetzt und
20 4 Std. bei 40 °C gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 20 ml Toluol und kristallisiert den Rückstand aus Diethylether. Die Titelverbindung wird als Dihydrochlorid vom Schmp. 170 °C (Aufschäumen) isoliert.

Beispiel 3:

25

2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (7) (vgl. Fig. 3)

Zu einer Lösung von 350 mg (0,4 mmol) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] in 5 ml Dioxan und 5 ml Methanol gibt man 522 µl einer 4,6 N Lösung von HCl in Dioxan (2,4 mmol). Nach Röhren über Nacht bei Raumtemperatur werden nochmals 200 µl (0,9 mmol) HCl in Dioxan zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 Std. auf 40 °C erhitzt. Man engt ein, verröhrt den Rückstand mit 5 ml Dioxan und 2 ml Diethylether und isoliert die Titelverbindung als Dihydrochlorid vom Schmp. 250 °C (Sintern bei 223 °C).

35

40

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-tert-butyloxycarbonyl-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazid] (6)

- 5 Zu einer Suspension von 500 mg (1,21 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-piperazid-trihydrochlorid in 15 ml DMF gibt man nacheinander 1,36 ml (9,7 mmol) Triethylamin, 620 mg (2,42 mmol) trans-4-tert-Butyloxycarbonyl-aminomethylcyclohexancarbonsäure, 330 mg (2,42 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 460 mg (2,42 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl). Nach 45 min wird das Reaktionsgemisch weitgehend eingeengt, mit
10 20 ml Wasser versetzt und auf pH = 12 gestellt (NaOH). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5). Das Eluat wird eingeengt und in Diisopropylether ausgeröhrt. Man erhält 620 mg (65 %) der Titelverbindung vom Schmp. 200-202 °C.

15

2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-amino-methylbenzoyl)-1-piperazid] (8)

- 20 Zu einer Suspension von 220 mg (0,53 mmol) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-piperazid in 10 ml DMF gibt man nacheinander 500 µl (4,2 mmol) Triethylamin, 280 mg (1,1 mmol) 3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-benzoesäure, 280 mg (1,1 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 280 mg (2,1 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl). Nach 4 Std. wird das Reaktionsgemisch weitgehend eingeengt, mit 30 ml Wasser
25 versetzt und auf pH = 12 gestellt (NaOH). Man extrahiert mit insgesamt 70 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol = 10:1). Das Eluat wird eingeengt und der Rückstand in Diisopropylether ausgeröhrt. Man erhält 446 mg (96 %) der Titelverbindung vom Schmp. 113 °C.

30

2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-piperazid (9)

- Zu einer Suspension von 5,87 g (9,6 mmol) 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-piperazid in 20 ml Dioxan und 10 ml Methanol werden 12,6 ml einer 4,6 N Lösung von HCl in Dioxan (57,6 mmol) zugetropft. Man röhrt 5 Std. bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird eingeengt und der Rückstand mit 30 ml Diethylether und 70 ml Methanol ausgeführt. Man erhält 4,35 g (94 %) des Dihydrochlorids der Titelverbindung vom Schmp. > 250 °C.

40

2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-piperazid (10)

13,0 g (mmol) Dikalium-2,6-dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarboxylat werden in 80 ml Phosphoroxychlorid unter Stickstoffatmosphäre 5 Std. bei 100 °C gekocht. Das Phosphoroxychlorid wird im
5 Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 3 x 50 ml Toluol koevaporiert. Zu einer Lösung von
12,8 g (66 mmol) Piperazin-N-Carbonsäure-tert-butylerster, 5,3 ml (66 mmol) Pyridin und 46 ml
(450 mmol) Triethylamin in 100 ml Dioxan tropft man unter Temperaturkontrolle (< 30 °C) eine
Suspension des rohen Säurechlorids in 200 ml Dioxan. Nach einer Stunde werden die anorgani-
schen Salze abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit 3 x 70 ml Ethylacetat aus
10 100 ml Wasser extrahiert. Die über MgSO₄ getrockneten vereinigten organischen Phasen werden
eingeengt und über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/Methanol = 10:1). Man erhält 7,13 g
(35 %) der Titelverbindung als gelbliches Öl.

Beispiel 4:

15

ENDPRODUKT:

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] (11)

(vgl. Fig. 4)

20 Zu einer Lösung von 220 mg (275 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] in 5 ml Dioxan tropft man 275 µl einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan (1,1 mmol). Die dicke Suspension wird mit 3 ml Methanol versetzt und 12 Std. gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 20 ml Toluol und kristallisiert. Man erhält 130 mg der Titelverbindung vom Schmp. 230° C (Aufschäumen).

25

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] (12)

30 Zu einer Suspension von 250 mg (0,62 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-(4-amino-1-piperidid) Dihydrochlorid in 2,5 ml DMF und 2,5 ml Dioxan gibt man nacheinander 342 mg (1,36 mmol) 3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-benzoësäure, 240 µl (1,36 mmol) Hünig Base, 30 mg Diaminopyridin und 260 mg (1,36 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl). Nach 12 Std. Röhren bei Raumtemperatur wird das Re-
35 aktionsgemisch eingeengt, mit 10 ml Wasser versetzt und auf pH = 3 gestellt (0,1 N HCl). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Das produkthaltige Eluat wird eingeengt und in Diethylether ausgerührt. Man erhält 280 mg (57%) der Titelverbindung vom Schmp. 140°C (Aufschäumen, Sintern ab 120°C).

40

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-(4-amino-1-piperidid) (13)

Zu einer Lösung von 2,0 g (3,76 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonyl-amino-1-piperidid in 10 ml Diethylether, 30 ml Methanol und 20 ml Dichlormethan tropft man
5 12 ml einer 6 N Lösung von HCl in Diethylether (72 mmol) und erhitzt das Reaktionsgemisch 2 Std. auf 40° C. Das Lösungsmittel wird eingeengt, der Rückstand mit Diethylether ausgeröhrt und unter Schutzgasatmosphäre abfiltriert. Man erhält 1,52 g (100%) des Dihydrochlorids der Titelverbindung. Schmp. 130°C.

10 Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-4-tert-butyloxycarbonylamino-1-piperidid (14)

850 mg (4,05 mmol) 2,6-Pyridindicarbonyldichlorid in 10 ml Dioxan werden zu einer Suspension von 1,67 g (8,08 mmol) Piperidin-N-carbonsäure-tert-butylester in 0,65 ml (8,08 mmol) Pyridin, 2,8 ml (20 mmol) Triethylamin und 10 ml Dioxan getropft. Man röhrt bei Raumtemperatur über
15 Nacht und engt ein. Der Rückstand wird mit 30 ml Wasser versetzt und mit NaOH basisch gestellt (pH = 11). Man extrahiert mit 3 x 30 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, engt ein und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 2,12 g (99%) der Titelverbindung vom Schmp. 90°C.

20 Beispiel 5:

ENDPRODUKT:

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-piperidid] (15)
(vgl. Figur 5)

25 Zu einer Suspension von 160 mg (197 µmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-cyclohexylcarbonyl-amino)-1-piperidid in 10 ml Dioxan und 2 ml Methanol tropft man 500 µl einer 4 N Lösung von HCl in Dioxan (2,0 mmol) und röhrt 12 Std. bei Raumtemperatur. Man engt ein, koevaporiert zweimal mit 50 ml Diethylether und röhrt das
30 Rohprodukt in Diethylether aus. Man erhält 100 mg der Titelverbindung vom Schmp. >250°C.

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-tert-butyloxycarbonyl-aminomethyl-cyclohexylcarbonyl-amino)-1-piperidid] (16)

35 Zu einer Suspension von 250 mg (0,62 mmol) Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-(4-amino-1-piperidid) Dihydrochlorid in 2,5 ml DMF und 2,5 ml Dioxan gibt man nacheinander 350 mg (1,36 mmol) trans-3-tert-Butyloxycarbonylaminomethyl-cyclohexylcarbonsäure, 240 µl (1,36 mmol) Hünig Base, 30 mg Diaminopyridin und 260 mg (1,36 mmol) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (EDC x HCl). Nach 12 Std. Röhren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt, mit 10 ml Wasser versetzt und auf pH = 3 gestellt
40

(0,1 N HCl). Man extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Das produkthaltige Eluat wird eingeengt und in Diethylether ausgeführt. Man erhält 230 mg (46%) der Titelverbindung vom Schmp. > 250°C.

5

Beispiel 6:**ENDPRODUKT:**

10 **Bis{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoyl]piperazin-1-yl}carbonyl}4,4'-diamino-diphenyl-ether Dihydrochlorid (17)** (vgl. Fig. 6)

Bis{4-[4-(4-tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether (0,18 g; 0,2 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (5 ml) suspendiert. Die Suspension wird 24 Stunden bei 40 – 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (25 ml) wird im 15 Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,12 g, weißer amorpher Feststoff.
MS (ESI): 703,4 (100) MH⁺

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

20 **Bis{4-[4-(4-tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether (18)**

4,4'-Bis(1-piperazinylcarbamoyl)diphenylether-dihydrochlorid (0,25 g; 0,5 mmol), Boc-trans-25 examsäure (0,28 g; 1,1 mmol), N-Ethyldiisopropylamin (0,2 ml; 1,1 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (5 mg) werden in Dimethylformamid (2,5 ml) und Dichlormethan (2,5 ml) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,21 g; 1,1 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan : Methanol – 9 : 1). Die Produktfraktion wird gesammelt und 30 das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Ausbeute: 0,18 g, weißer amorpher Feststoff.

MS (ESI): 903,1 (100) MH⁺

4,4'-Bis(1-piperazinylcarbamoyl)diphenylether Dihydrochlorid (19)

35 4,4'-Bis[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinylcarbamoyl]diphenylether (6,4 g; 10,2 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (50 ml) suspendiert. Die Suspension wird 22 Stunden bei 40-45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (100 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 40 4,65 g, weißer amorpher Feststoff.

MS(APCI): 425,0 (100) MH⁺

4,4'-Bis[4-(tert-butoxycarbonyl)-1-piperazinylcarbamoyl]diphenylether (20)

Zur gerührten Lösung von 1-tert.-Butoxycarbonylpiperazin (4,10 g; 22 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von Oxy-bis-(4-phenyl-isocyanat) (2,52 g, 10 mmol) in Dichlormethan (25 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Hexan gewaschen und in Vakuum getrocknet. Ausbeute: 6,20 g weißer amorpher Feststoff.
MS(EI): 625,5 (12) MH^+ ; 271,2 (26); 118,2 (42); 187,1 (100)

10

Beispiel 7:

ENDPRODUKT:

Bis{4-[4-(3-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether Dihydrochlorid (21) (vgl. Fig. 7)

Bis{4-[4-(3-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether (0,31 g; 0,35 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (5 ml) 24 Stunden bei 40 - 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (25 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,19 g, weißer amorpher Feststoff.

20
MS (ESI): 691.2 (100) MH^+

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

25 Bis{4-[4-(3-tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether (22)

4,4'-Bis(1-piperazinylcarbamoyl)diphenylether Dihydrochlorid (0,25 g; 0,5 mmol), 3-(tert.-butoxycarbonylaminomethyl)benzoësäure (0,28 g; 1,1 mmol), N-Ethylisopropylamin (0,2 ml; 1,1 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (30 mg) werden in Dimethylformamid (2,5 ml) und Dioxan (2,5 ml) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (0,21 g; 1,1 mmol) wird das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan : Methanol – 9 : 1).
30 Die Produktfraktion wird gesammelt und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Ausbeute: 0,32 g, viskoses Öl.
35 MS (ESI): 890.8, M^+ ; 791.2, $MH\text{-Boc}^+$

Beispiel 8:

ENDPRODUKT:

- 5 Di{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan Dihydrochlorid (23) (vgl. Fig. 8)

Di{4-[4-(4-tert.-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan (0,65 g; 0,7 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (7 ml) 24 Stunden bei 40 – 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (50 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,26 g, weißer amorpher Feststoff.

10 MS (ESI): 741,5 (100) MH^+

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

- 15 Di{4-[4-(4-tert.-butoxycarbonyl-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan (24)

Di[4-(4-Amino-piperidin-1-yl-carbamoyl)]cyclohexyl-methan Dihydrochlorid (0,54 g; 1,0 mmol), Boc-tranexamsäure (0,57 g; 2,2 mmol), N-Ethyl-diisopropylamin (0,38 ml; 2,2 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (30 mg) werden in Dimethylformamid (5 ml) und Dioxan (5 ml) 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,43 g; 2,2 mmol) wird das Reaktionsgemisch 48 Stunden bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan : Methanol – 9 : 1). Die Produktfraktion wird gesammelt und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan : Methanol – 9 : 1). Die Produktfraktion wird gesammelt und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Ausbeute: 0,65 g, viskoses Öl, das ohne Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

Di[4-(4-Amino-piperidin-1-yl-carbamoyl)]cyclohexyl-methan Dihydrochlorid (25)

- 30 Di{4-[4-(tert.-Butoxycarbamoyl)piperidin-1-yl-carbamoyl]}cyclohexyl-methan (4,90 g; 7,0 mmol) wird in 4,8 M HCl in Dioxan (50 ml) suspendiert. Die Suspension wird 48 Stunden bei 40 – 45°C gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (100 ml) wird im Eisbad gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4,10 g, weißer amorpher Feststoff.
- 35 MS(EI): 463,4 (100) MH^+

Di{4-[4-(tert.-Butoxycarbamoyl)piperidin-1-yl-carbamoyl]}cyclohexyl-methan (26)

Zur gerührten Lösung von 4-tert.-Butoxycarbamoyl-piperidin (3,20 g; 16,0 mmol) in Dichlormethan (30 ml) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von Dicyclohexylmethan-4,4'-diisocyanat (1,90 g; 7,3 mmol) in Dichlormethan (10 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird weitere drei Stunden

bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mehrmals mit Hexan gewaschen und in Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4,10 g weißer amorpher Feststoff.

MS(ESI): 685,3 (57) MNa⁺; 663,2 (100) MH⁺

5

Beispiel 9:

ENDPRODUKT:

2,2-Bis{4-[4-(4-aminophenyl)-1-piperazinylcarbonyl-methoxy]phenyl}propan Dihydrochlorid

10 (27)

(vgl. Fig. 9)

0,65 g 2,2-Bis{4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinylcarbonyl-methoxy]phenyl}propan werden in 60 ml Eisessig gelöst und 0,2 g Palladiumkohle (10 %) zugegeben. Das Gemisch wird in einer Umlaufapparatur hydriert bis kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist (DC). Es wird vom Katalysator über Celite abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer im Vakuum bis zur Trocknung eingedampft. Der Rückstand wird im Dichlormethan gelöst, die Lösung mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und wieder eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Methanol/NH₄OH (25 %) im Verhältnis von 90:8:2 15 als Laufmittel chromatographiert. Die chromatographisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von ätherischer Salzsäure wird eingeengt, noch zweimal mit Dichlormethan nachdestilliert und dann der Rückstand mit Ethylacetat/Isopropanol verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und dann im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0,32 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 182 °C Zersetzung.

20

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

2,2-Bis{4-[4-(4-nitrophenyl)-1-piperazinylcarbonylmethoxy]phenyl}propan (28)

30 2,5 g 4-[4-Carboxymethoxyphenyl]-1-methyl-ethyl]phenoxyessigsäure werden in Toluol suspendiert und 1,6 ml Thionylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen am Rotationsverdampfer eingeengt. Es wird noch zweimal mit Toluol nachdestilliert und dann das erhaltene rohe Disäurechlorid in 50 ml abs. Dioxan gelöst. Es werden nacheinander 2,95 g 1-(4-Nitrophenyl)-piperazin, 2 ml Triethylamin und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin 35 zugegeben. Das Gemisch wird 2,5 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, der pH mit verdünnter Natronlauge auf 9 eingestellt. Das abgeschiedene Produkt wird durch Anreiben zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 4,7 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 165 °C Zersetzung.

40

4-[1-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxyessigsäure (29)

6,7 g 4-[1-(4-Ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]phenoxyessigsäure-ethylester werden in 20 ml Methanol gelöst und 16,7 g 10 %-ige Natronlauge zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt und dann das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N HCl auf pH 2 angesäuert und dann der farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 5,5 g der Titelverbindung mit Schmp. 177 - 179 °C.

10 4-[1-(4-Ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]phenoxyessigsäureethylester (30)

Ein Gemisch aus 10 g 4,4'-Isopropylidendiphenol, 10,7 ml Bromessigsäureethylester, 15,2 g Kaliumcarbonat und 1 Spatelspitze 18-Krone-6 in 180 ml Aceton wird in 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird vom Feststoff abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 100 ml Diisopropylether versetzt. Es wird abgesaugt, mit wenig Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 15,5 g der Titelverbindung mit Schmp. 69 - 71 °C.

20 Beispiel 10:

ENDPRODUKT:

2,2-Bis-[4-(4-quanidinyl-benzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan-dihydroacetat (31)
(vgl. Fig. 10)

25 0,63 g 2,2-Bis-[4-(4-aminobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan in 10 ml abs. DMF werden nacheinander unter Rühren mit 0,88 g 1,3-Bis(benzoyloxycarbonyl)-2-methylisothioharnstoff, 0,68 g Quecksilber(II)chlorid und 0,69 g Triethylamin versetzt. Das Gemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann wird mit Ethylacetat verdünnt, vom entstandenen Niederschlag abgesaugt und das Filtrat einmal mit 5 %iger Sodalösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das Öl wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol 95:5 chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingeengt und der Rückstand (0,9 g) in einem Gemisch aus 60 ml Tretrahydrofuran, 3 ml Methanol und 1 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 0,3 g Palladiumkohle (10 %) wird in einer Umlaufapparatur hydriert bis kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Es wird vom Katalysator abgesaugt und zur Trockene eingedampft. Das verbleibende zähe Öl wird mit THF verarbeitet, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit THF und Diethylether gewaschen und in Vakuum bei 80° C getrocknet. Man erhält 0,35 g der Titelverbindung mit Schmp. 135° (Zersetzung).

AUSGANGSVERBINDUNGEN:**2,2-Bis-[4-(4-aminobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan (32)**

5

1,8 g 2,2-Bis-[4-(4-nitrobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan werden in 300 ml THF gelöst und nach Zugabe von 0,5 g Palladiumkohle (10 %) in einer Umlaufapparatur hydriert bis kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist (DC). Nach Absaugen des Katalysators wird das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol 95:5 chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1,05 g der Titelverbindung in Form eines erstarren Schaumes.

15

2,2-Bis-[4-(4-nitrobenzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan (33)

20

2 g 4-[1-(4-Carboxymethoxyphenyl)-1-methylethyl]-phenoxyessigsäure in 100 ml Toluol werden mit 1,5 ml Thionylchlorid versetzt und das Gemisch 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird am Rotationsverdampfer eingeengt und noch zweimal mit Toluol nachdestilliert. Das so erhaltene Disäurechlorid wird in 40 ml abs. Dioxan gelöst, 2,2 g 4-Nitrobenzylamin-hydrochlorid zugegeben und dann 3,5 ml Triethylamin zugetropft. Das Gemisch wird 2 h bei 50 °C gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Der nach Zugabe von Wasser entstandene Niederschlag wird abgesaugt, im Vakuum getrocknet und zur weiteren Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeengt und getrocknet. Man erhält 1,25 g der Titelverbindung als erstarren Schaum.

30

Beispiel 11:**ENDPRODUKT:****2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid (34)**

(vgl. Fig. 11)

35

0,77 g 2,2-Bis-[4-(tert.butoxycarbonylamino)-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy]phenyl]propan werden in 10 ml abs. Dioxan gelöst und mit 2 ml einer ca. 4,8 M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Es wird über Nacht gerührt, dann der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Dioxan und dann mit Diethylether gewaschen und bei 80° C im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,58 g der Titelverbindung mit Schmp. 173° C (Zersetzung).

40

AUSGANGSVERBINDUNGEN:

2,2-Bis-[4-(10-(tert.butoxycarbonylamino)-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy]phenyl]propan (35)

- 5 0,67 g 2,2-Bis-(4-chlorcarbonylmethoxyphenyl)propan (hergestellt analog Beispiel 33) in 5 ml abs. Dioxan werden unter Rühren zu einer Lösung von 0,85 g N-[4-(tert.Butoxycarbonylamino)butyl]glycinamid und 0,42 Triethylamin in 10 ml abs. Dioxan zugetropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, in Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol 95:5 chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereint, eingeengt und der Rückstand mit Diethylether/2-Propanol kristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und in Vakuum getrocknet. Man erhält 0,77 g der Titelverbindung mit Schmp. 59° C (Zersetzung).
- 10

15

Beispiel 12:

ENDPRODUKT:

- 20 2,2-Bis-[4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl]propan-dihydrochlorid (36) (vgl. Fig. 12)

- 25 0,14 g 2,2-Bis-[4-[4-(4-tert.butoxycarbonylamino)methylbenzylcarbamoyl]-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl werden in 2 ml abs. Dioxan gelöst und mit 2 ml einer ca. 20%igen Chlorwasserstoff-Lösung im Dioxan versetzt. Es wird über Nacht gerührt, abgesaugt, zweimal mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,08 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 250° C (Zersetzung).

- 30 AUSGANGSVERBINDUNGEN:

2,2-Bis-[4-[4-(4-tert.butoxycarbonylamino)methylbenzylcarbamoyl]-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl]propan (37)

- 35 0,2 g 2,2-Bis-[4-(1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid und 0,66 ml Diisopropylethylamin werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und dann mit 0,4 ml einer 20%igen Phosgenlösung in Toluol versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur werden 0,18 g 4-(tert.Butoxycarbonylamino)methylbenzylamin zugegeben und weitere 30 min. gerührt. Dann wird mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 95:5 als Laufmittel chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt und im
- 40

Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhält 0,17 g der Titelverbindung als erstarnten Schaum.

2,2-Bis-[4-(1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid (38)

5

8,3 g 2,2-Bis-[4-(4-tert.butoxycarbonyl-1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid werden in 50 ml abs. Dioxan gelöst und unter Rühren mit 9,5 ml einer ca. 20%igen Chlorwasserstofflösung in Dioxan versetzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, mit Toluol verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 5,7 g der Titelverbindung mit Schmp. ab 200° C (Zersetzung).

10

2,2-Bis-[4-(4-tert.butoxycarbonyl-1-piperazinylcarbonyloxy)phenyl]propan (39)

15

5 g Bisphenol A-bis(chloroformat) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung 7,3 ml Diisopropylethylamin und 6,6 g 1-tert.Butoxycarbonylpiparazin zugegeben. Die Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann dreimal mit eiskalter 0,5 N Salzsäurelösung und zweimal mit 1 N Natronlauge extrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird am Rotationsverdampfer eingedampft und der Feststoff im Vakuum getrocknet.

Man erhält 8,4 g der Titelverbindung mit Schmp. 171–172 °C.

20

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen als Inhibitoren der humanen Tryptase wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Humane Tryptase ist eine Serinprotease, die in humanen Mastzellen das überwiegend vorliegende Protein darstellt. Tryptase umfaßt vier eng verwandte Enzyme (α , I, II/ β , III; 90 bis 98 % Sequenzidentität) (vgl. Miller et al., J. Clin. Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller et al., J. Clin. Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 87 (1990) 3811-3815). Mit Ausnahme der α -Tryptase (Schwartz et al., J. Clin. Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai et al., J. Clin. Invest. 97 (1996) 988-995) werden die Enzyme intrazellulär aktiviert und in katalytisch aktiver Form in Sekretgranulen gelagert. Tryptase weist im Vergleich zu anderen bekannten Serinproteasen, wie zum Beispiel Trypsin oder Chymotrypsin einige besondere Eigenschaften auf (Schwartz et al., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G. H. Caughey, „Mast cell proteases in immunology and biology“. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995). Tryptase aus humanen Gewebe weist eine nicht kovalent verknüpfte tetramere Struktur auf, die durch Heparin oder andere Proteoglycane stabilisiert sein muß, um proteolytisch aktiv zu sein. Tryptase wird zusammen mit anderen Entzündungsmediatoren, wie z. B. Histamin und Proteoglycanen, freigesetzt, wenn humane Mastzellen aktiviert werden. Man vermutet deshalb, daß Tryptase bei einer Reihe von Erkrankungen, insbesondere bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielt, zum einen aufgrund der Bedeutung der Mastzellen bei solchen Erkrankungen und zum anderen, da bei einer Reihe derartiger Erkrankungen ein erhöhter Tryptase-Gehalt festgestellt wurde. So wird Tryptase u. a. mit folgenden Krankheiten in Zusammenhang gebracht: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergen induzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (z. B. Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, COPD); interstitielle Lungenerkrankungen; Erkrankungen, die auf allergischen Reaktionen der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (z. B. Nasennebenhöhlen, Augenbindehäute) beruhen, wie beispielsweise allergische Konjunktivitis und allergische Rhinitis; Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis); Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose; desweiteren Periodontitis, Anaphylaxis, interstitielle Cystitis, Dermatitis, Psoriasis, Sklerodermie/systemische Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Inflammatory Bowel Disease) und andere. Tryptase scheint insbesondere direkt mit der Pathogenese von Asthma in Zusammenhang zu stehen (Caughey, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16 (1997), 621-628; R. Tanaka, „The role of tryptase in allergic inflammation“ in: Protease Inhibitors, IBC Library Series, 1979, Kapitel 3.3.1-3.3.23).

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

- 5 Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhaftweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

15 Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

20 Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezuglich der Zubereitungen und Darreichungsformen 25 wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen 30 (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

35 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe bei systemischer Therapie. (p. o. oder i. v) liegt zwischen 0,1 und 10 mg pro Kilogramm und Tag.

Biologische Untersuchungen

Die dokumentierten pathophysiologischen Effekte der Mastzell-Tryptase werden direkt durch die enzymatische Aktivität der Protease bewirkt. Dementsprechend werden sie durch Inhibitoren, die die enzymatische Aktivität der Tryptase hemmen, reduziert bzw. blockiert. Ein geeignetes Maß für die Affinität eines reversiblen Inhibitors zur Zielprotease ist die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante K_i des Enzym-Inhibitor-Komplexes. Dieser K_i -Wert kann über den Einfluß des Inhibitors auf die Tryptase-indizierte Spaltung eines chromogenen Peptid-p-Nitroanilid-Substrates oder eines fluorogenen Peptid-Aminomethylcumarin-Substrates bestimmt werden.

Methodik

Die Dissoziationskonstanten für die Tryptase-Inhibitor-Komplexe werden unter Gleichgewichtsbedingungen entsprechend den allgemeinen Vorschlägen von Bieth (Bieth JG, Pathophysiological Interpretation of kinetic constants of protease inhibitors, Bull. Europ. Physiopath. Resp. 16:183-195, 1980) und den Methoden von Sommerhoff et al. (Sommerhoff CP et al., A Kazal-type inhibitor of human mast cell tryptase: Isolation from the medical leech Hirudo medicinalis, characterization, and sequence analysis, Biol. Chem. Hoppe-Seyler 375: 685-694, 1994) bestimmt.

Menschliche Tryptase wird aus Lungengewebe rein dargestellt; die mittels Titration bestimmte spezifische Aktivität der isolierten Protease beträgt üblicherweise 85 % des theoretischen Wertes. Konstante Mengen der Tryptase werden in Gegenwart von 50 µg/ml Heparin zur Stabilisierung der Protease mit aufsteigenden Mengen der Inhibitoren inkubiert. Nach Gleichgewichtseinstellung zwischen den Reaktionspartnern wird die verbleibende Enzymaktivität nach Zugabe des Peptid-p-Nitroanilid-Substrates tos-Gly-Pro-Arg-pNA bestimmt, dessen Spaltung über 3 min bei 405 nm verfolgt wird. Alternativ kann die enzymatische Restaktivität auch mit fluorogenen Substraten bestimmt werden. Die apparenten Dissoziationskonstanten K_{iapp} (d.h. in der Gegenwart von Substrat) werden anschließend durch Anpassung der Enzymgeschwindigkeiten an die allgemeine Gleichung für reversible Inhibitoren (Morrison JF, Kinetics of the reversible inhibition of enzymecatalysed reactions by tight-binding inhibitors, Biochim. Biophys. Acta 185, 269-286, 1969) mittels nicht linearer Regression ermittelt:

$$V/V_0 = 1 - \{E_i + I_i + K_{iapp} - [(E_i + I_i + K_{iapp})^2 - 4E_i I_i]^{1/2}\}/2E_i$$

Dabei sind V_i und V_0 die Geschwindigkeiten in der Gegenwart bzw. Abwesenheit des Inhibitors und E_i und I_i die Konzentrationen der Tryptase und des Inhibitors.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten apparenten Dissoziationskonstanten ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

5

Tabelle A

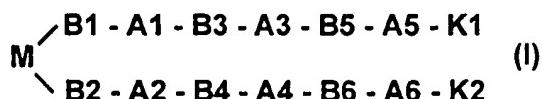
Hemmung der humanen Tryptase

Verbindung	K _{app} (μ M)
1	3
11	0,03
15	3
17	22
21	0,1
23	0,8
31	0,2
34	2
36	0,028

10

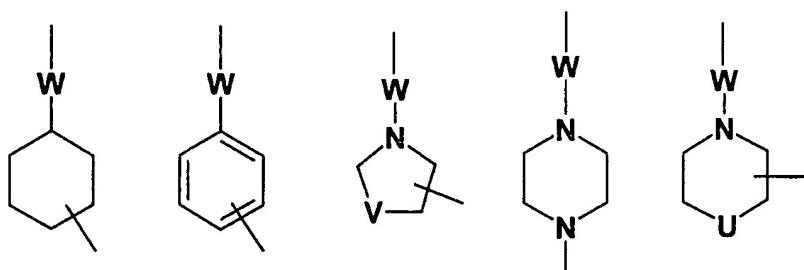
1. Bifunktionelle Inhibitoren von humaner Tryptase der Formel I

5



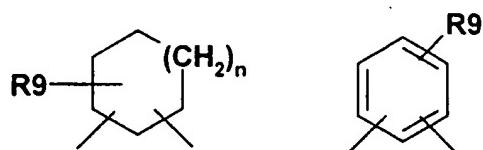
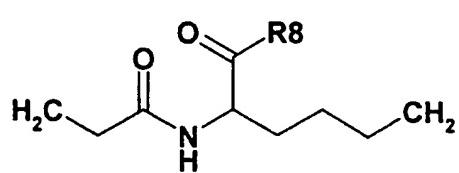
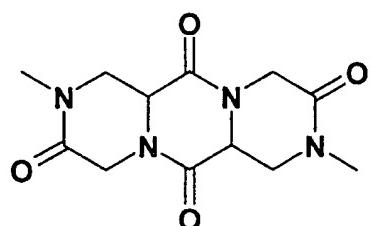
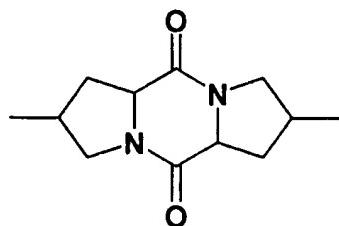
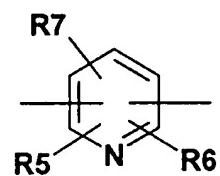
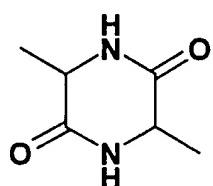
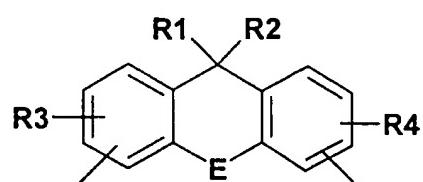
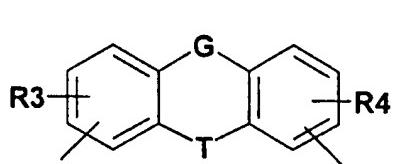
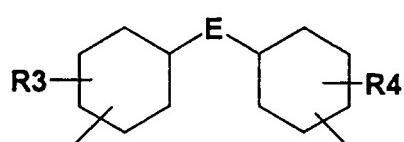
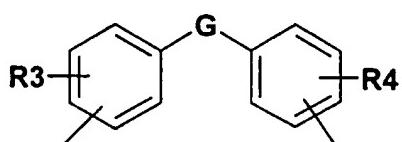
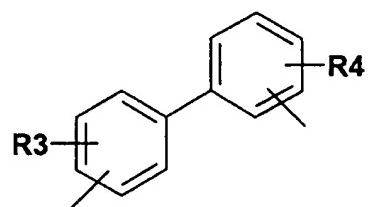
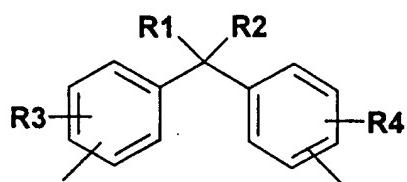
worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel),
 -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine
 10 Bindung bedeuten,
 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
 -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der
 Gruppe



wobei

15 U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen) bedeutet, und
W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-,
-O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
20 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten

5 oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

E -CH₂-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

10 G -S-, -O- oder -S(O)₂- bedeutet,

T -CH₂-, -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

R8 1-4C-Alkoxy, N(R81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,

15 R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeutet,

n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

20 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

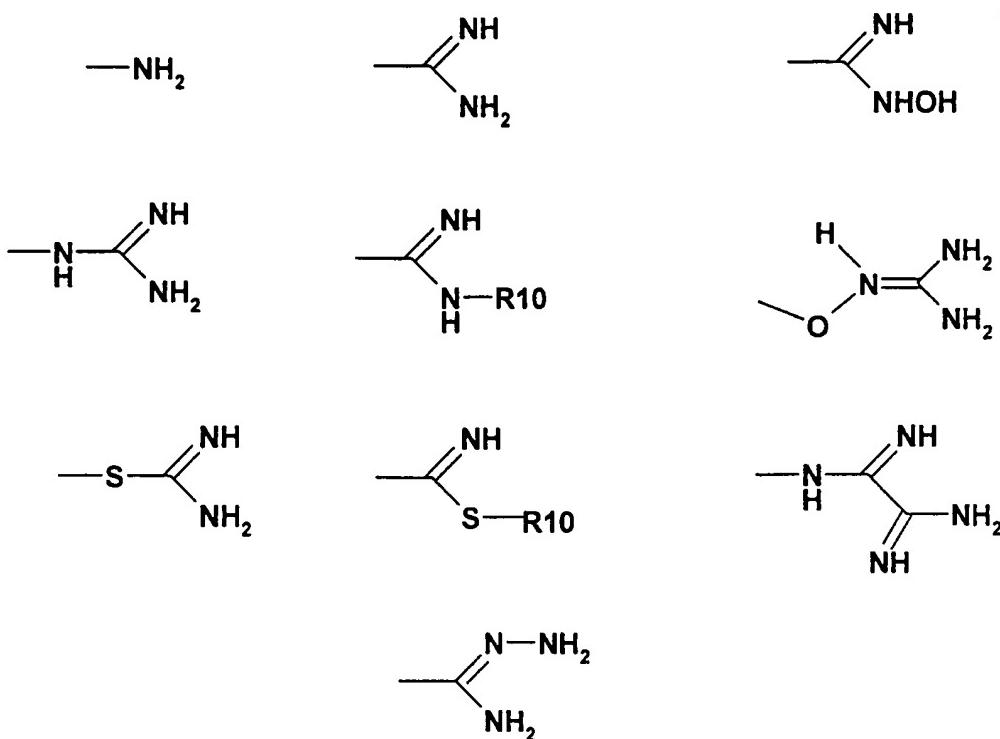
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

25 m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cyclo-alkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Hetero-cycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

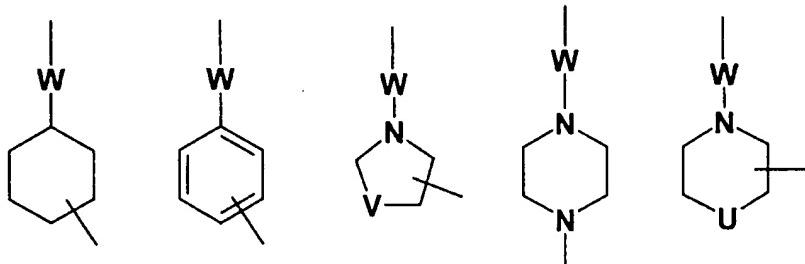
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

2. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
-C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der
Gruppe



wgbei

U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen).

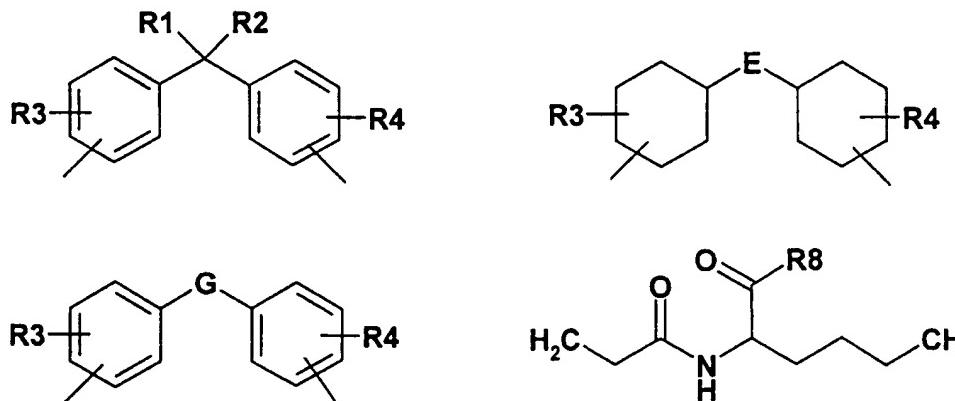
10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet.

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten.

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

15

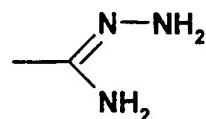
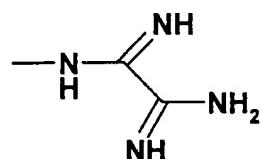
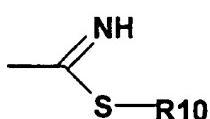
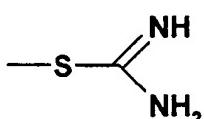
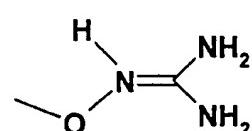
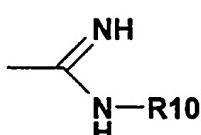
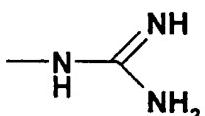
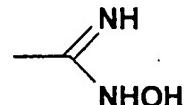
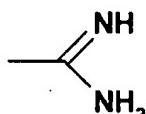
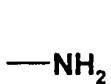


wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwasserstoff darstellen.

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten.

- E -CH₂-,-O- oder eine Bindung bedeutet,
 G -S-, -O- oder -S(O)₂- bedeutet,
 R8 1-4C-Alkoxy, N(81)R82, Piperidino oder Morpholino bedeutet,
 R81 und R82 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
 5 K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
 K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen
 bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alk-
 10 ylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



15 wobei

- R10 1-4C-Alkyl bedeutet,
 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-
 cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,
 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cy-
 20 cloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,
 wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Hetero-
 cycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus
 der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alk-

oxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

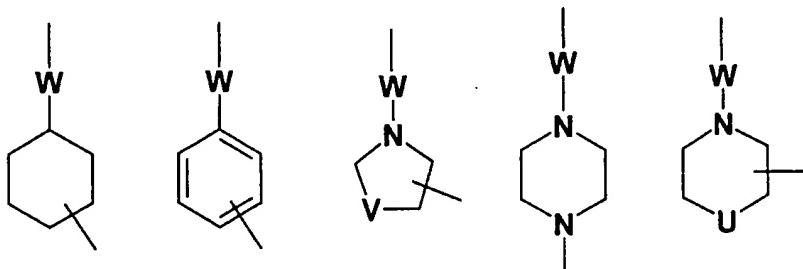
- 5 die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.
- 10

3. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel),
-S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine

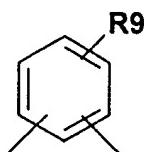
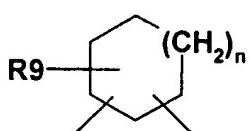
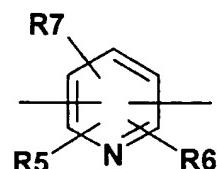
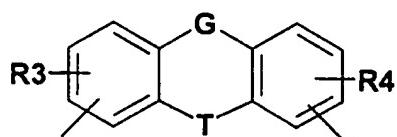
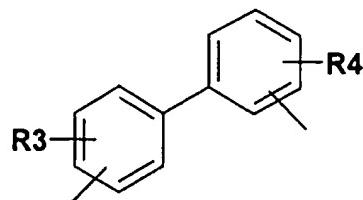
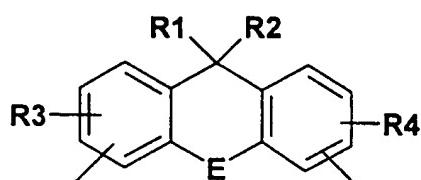
- 15 Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-,
-C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

- 20 U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),
V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und
W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeuten,
A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-,
-O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
- 25 M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl oder Hydroxy bedeuten, oder R1 und R2 gemeinsam

5 und unter Einschluß des Kohlenstoffatoms an das sie gebunden sind -C(O)- bedeuten oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gewünschtenfalls substituierten cyclischen Kohlenwas-
serstoff darstellen,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeuten,

10 E -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

G -S-, -O- oder -S(O)₂- bedeutet,

T -CH₂- , -O- oder eine Bindung bedeutet,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

15 R9 Wasserstoff oder ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene 1-4C-Alkylreste bedeu-
tet,

n 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

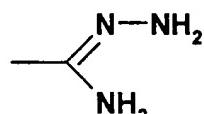
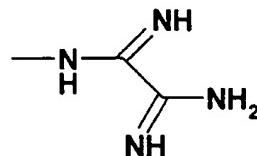
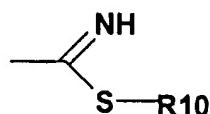
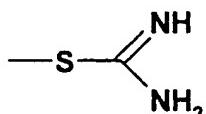
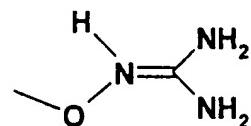
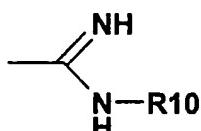
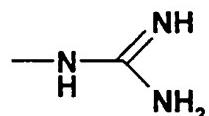
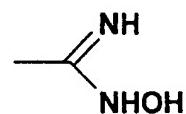
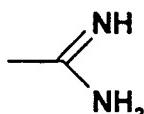
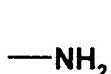
20 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

25 p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

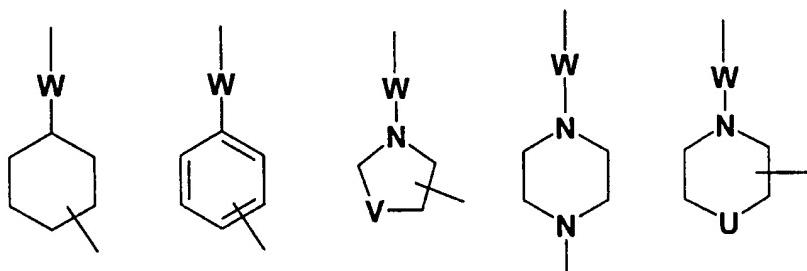
R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

- 5 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,
- Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cy-cloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,
- wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Hetero-cycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,
- und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,
- die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-aryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,
- wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

4. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

- 5 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

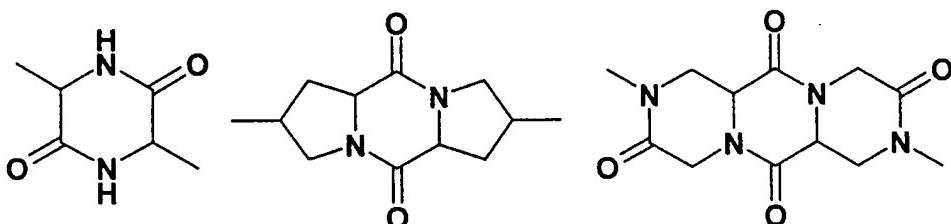
U -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen),

- 10 V -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen), und

W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen



15

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

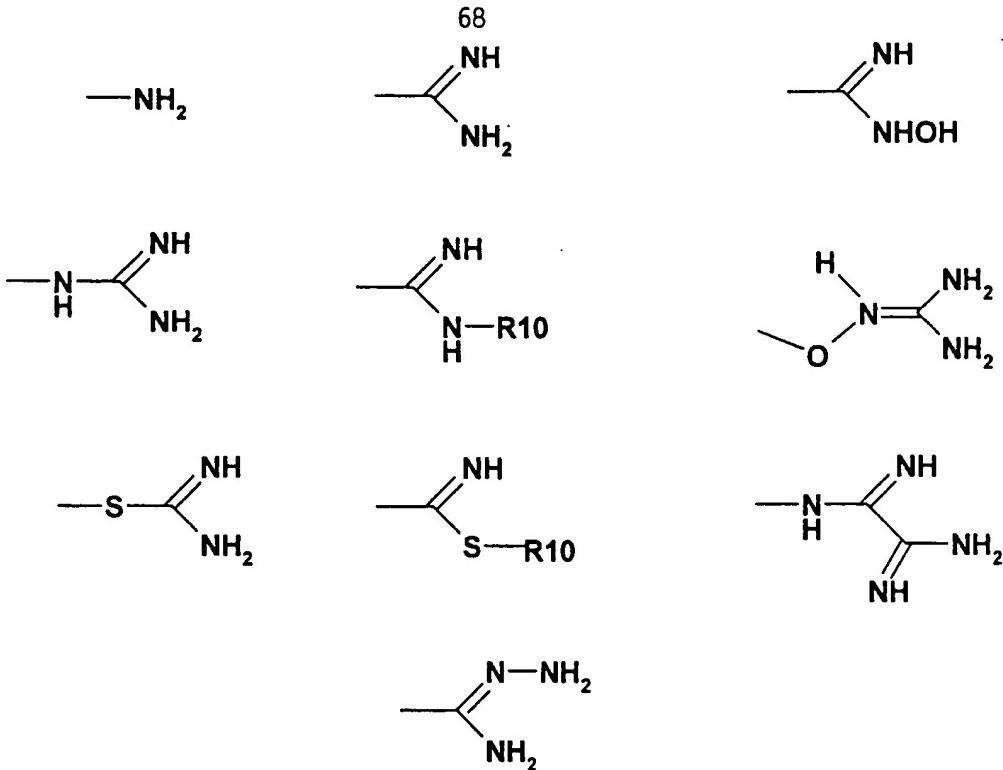
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

20 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R10 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Hetero-cycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

5 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cy-cloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Hetero-cycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

10 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen

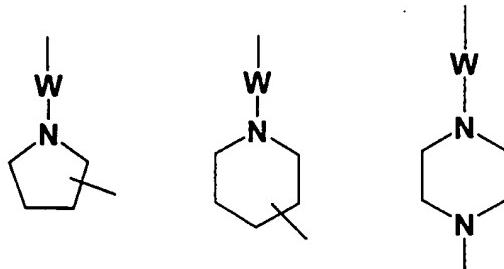
vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Hetero-15 arylen, Heterocycloalkylen, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze,

wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome, zweier Carbonylgruppen oder einer Carbonyl- und einer Thiocarbonylgruppe kommen würde.

5. Inhibitoren nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O- (Sauerstoff) oder -NH-C(O)- bedeuten,
 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-NH- bedeuten oder ausgewählt sind aus der Gruppe



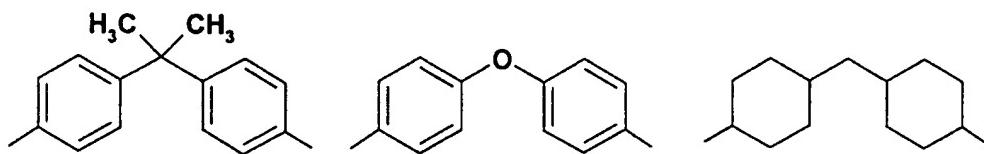
5

wobei W die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten,

M ausgewählt ist aus einer der nachfolgenden Gruppen

10



K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder -CH₂- (Methylen) bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-2-C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

20 X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Amidino oder Guanidino bedeuten,
 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Cyclohexylen oder 1,4-Piperazinylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 24 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

25 die Salze dieser Verbindungen, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

6. Inhibitoren nach Anspruch 1 mit der chemischen Bezeichnung Bis{4-[4-(4-aminomethylcyclohexanoyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4,4'-diamino-diphenylether, Bis{4-[(3-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether, Di{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoyl-amino]piperidin-1-yl-carbamoyl}cyclohexylmethan 2,2-Bis-[4-(4-guanidinyl-benzylamino)-5-carbonylmethoxyphenyl]propan, 2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy)phenyl]-propan oder 2,2-Bis-{4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinyl-carbonyloxy]phenyl}-propan, sowie die Salze dieser Verbindungen.

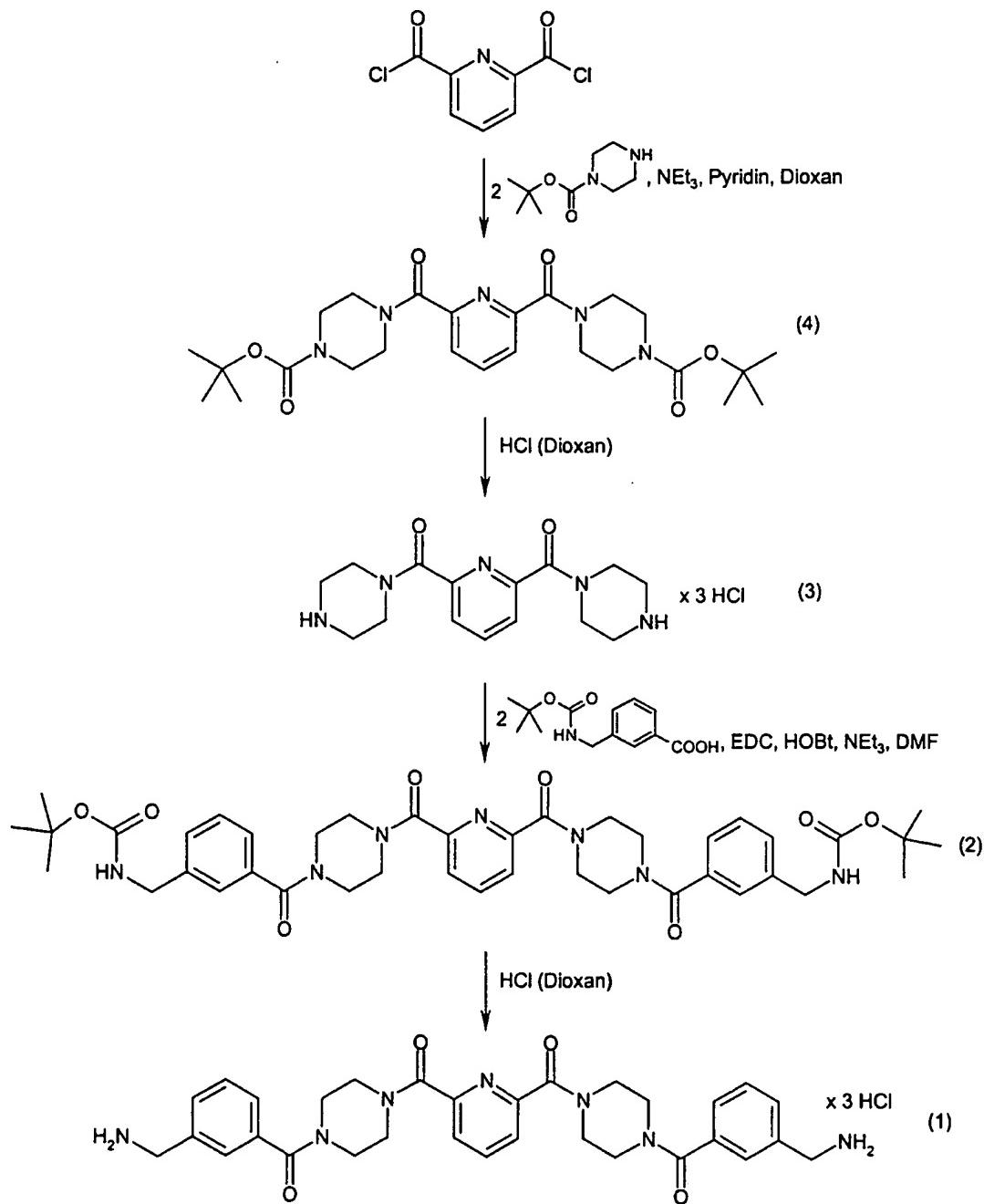
7. Inhibitoren nach Anspruch 1 mit der chemischen Bezeichnung Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexanoyl)-1-piperazid], 2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid], Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] oder Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-piperidid], sowie die Salze dieser Verbindungen.

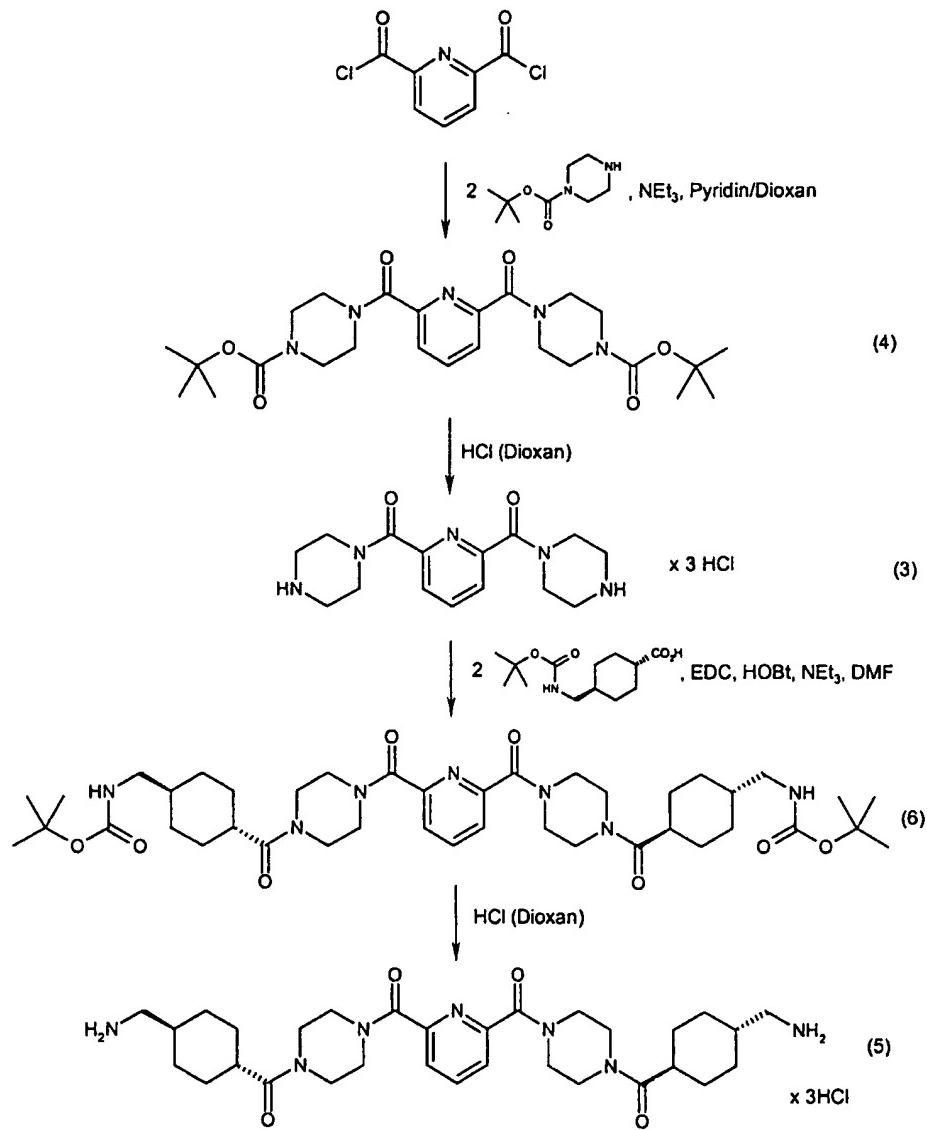
15

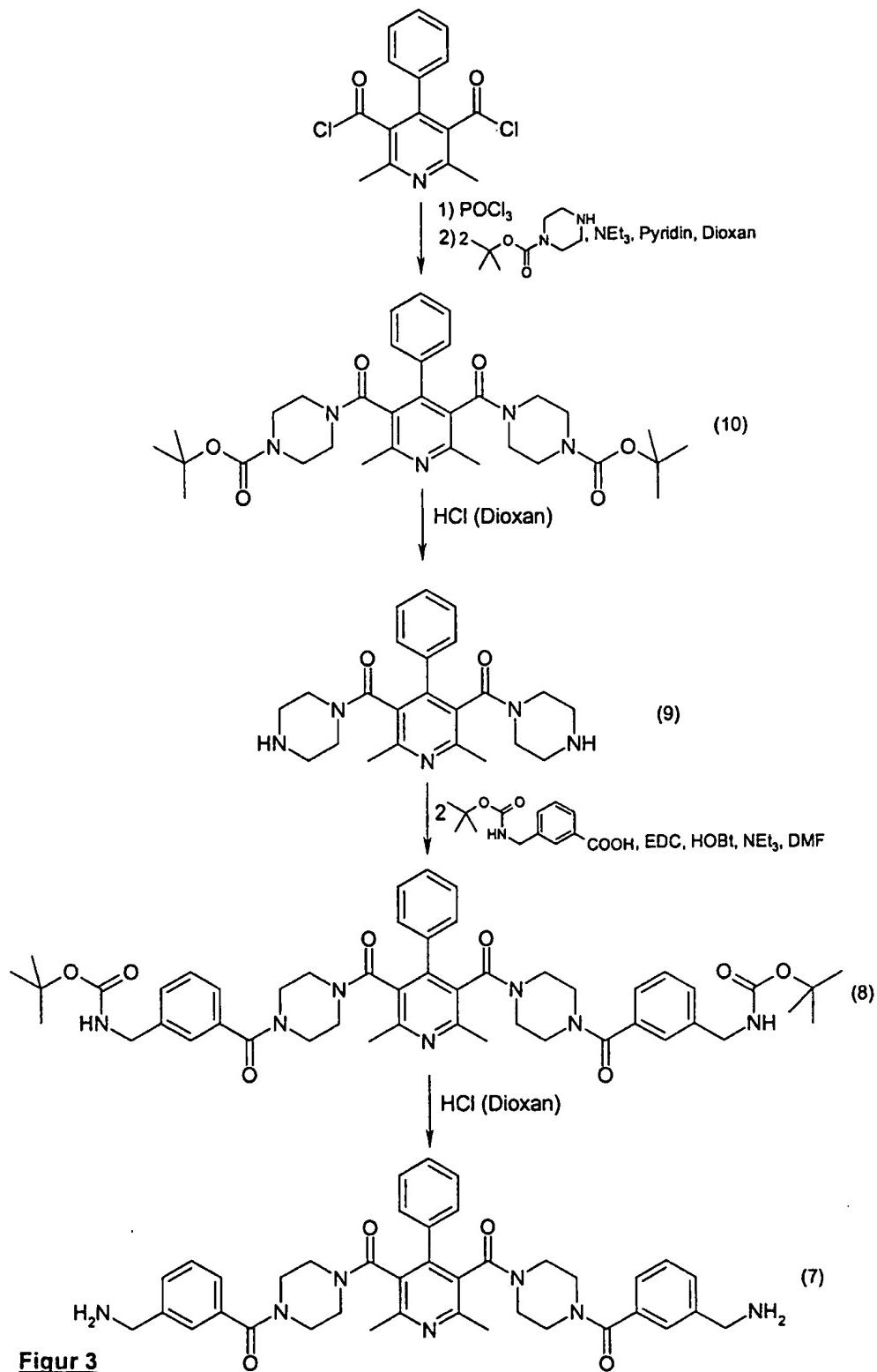
8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

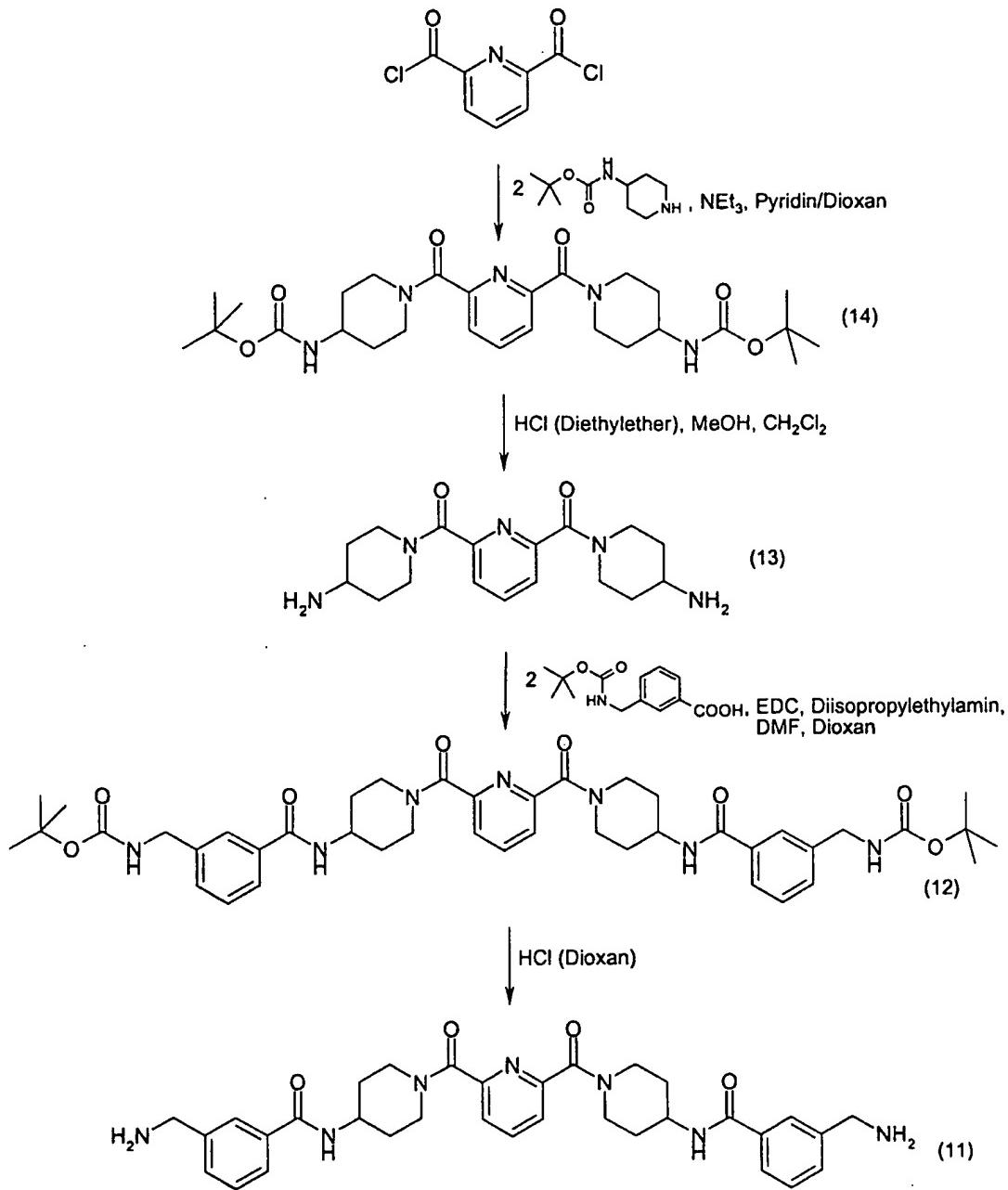
1/12

Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (1)**Figur 1**

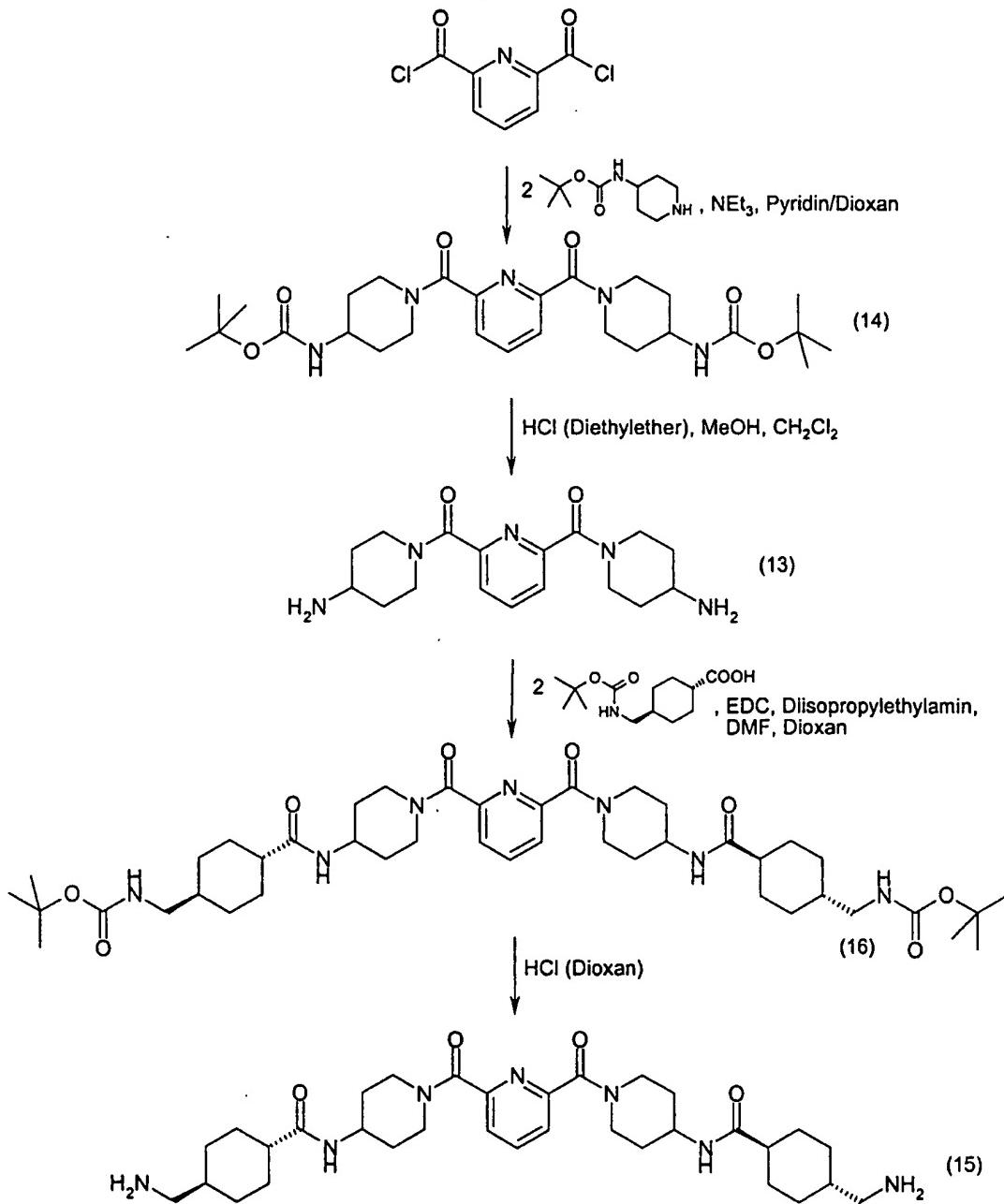
Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(trans-4-aminomethyl-cyclohexylcarbonyl)-1-piperazid] (5)**Figur 2**

2,6-Dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-1-piperazid] (7)Figur 3

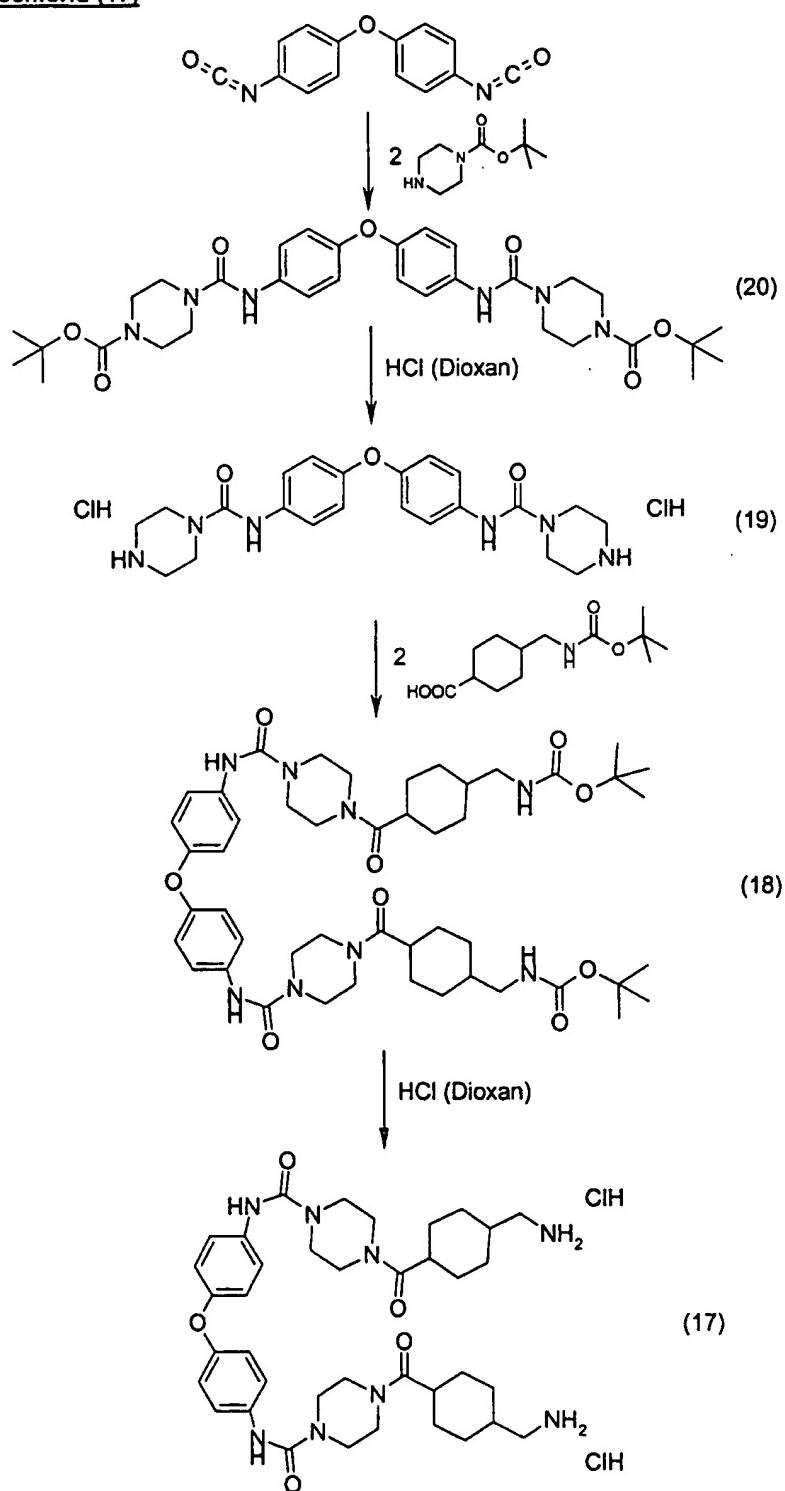
Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-1-piperidid] (11)



Figur 4

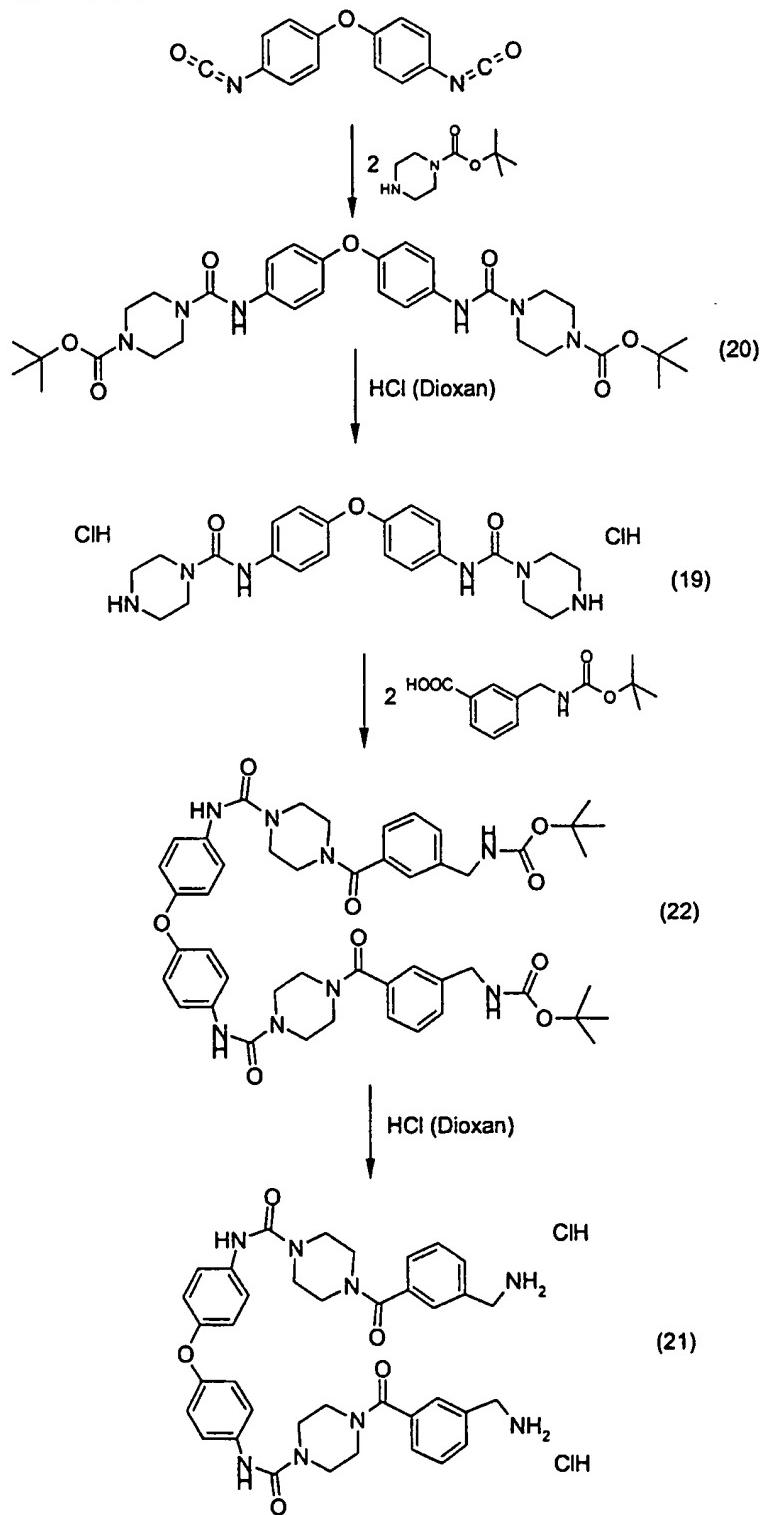
Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[4-(4-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-1-piperidin]-1-piperidid] (15)Figur 5

Bis(4-[4-(4-aminomethylcyclohexanoyl)piperazin-1-yl]carbonyl)4,4'-diamino-diphenylether
Dihydrochlorid (17)

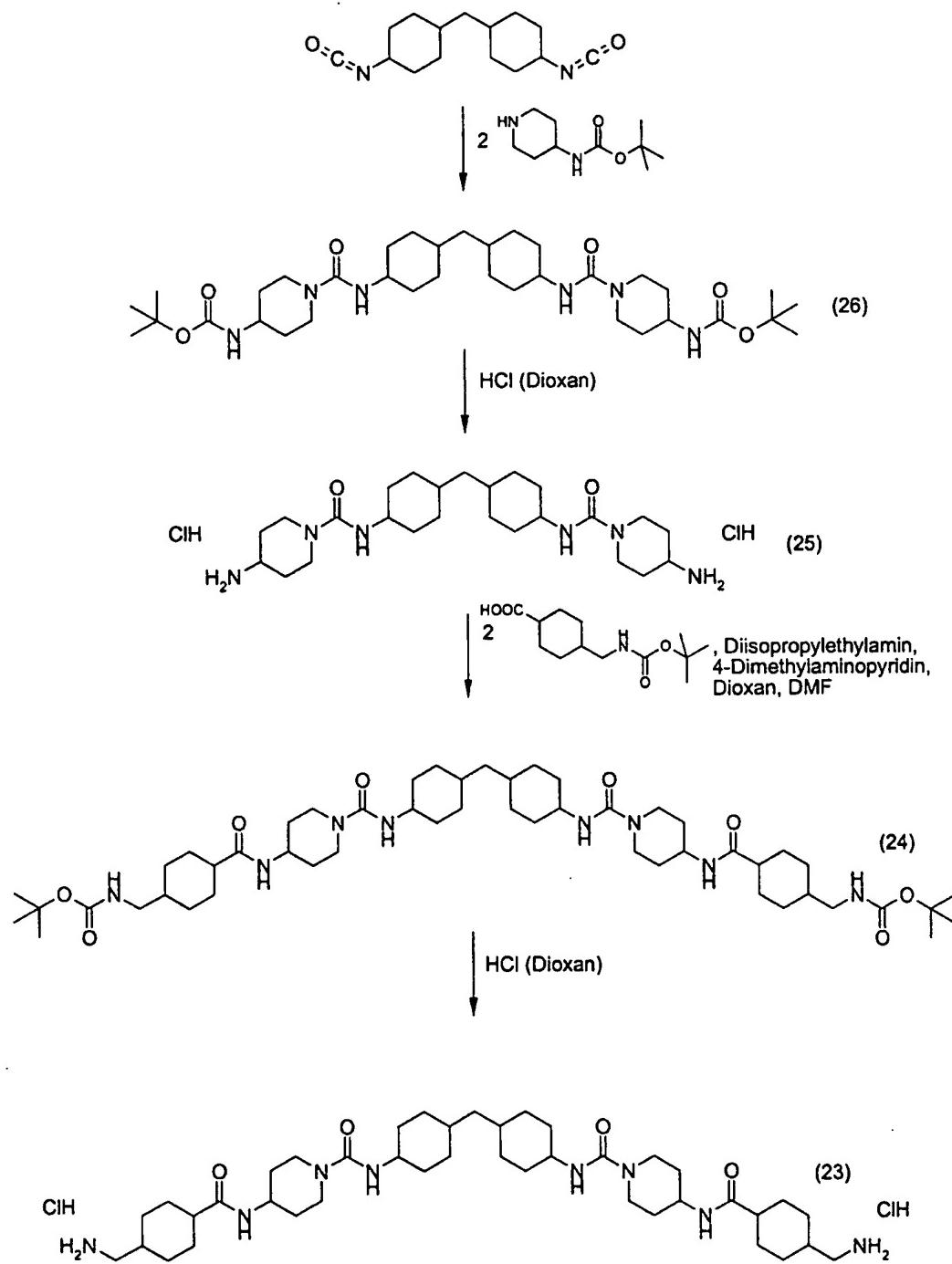


Figur 6

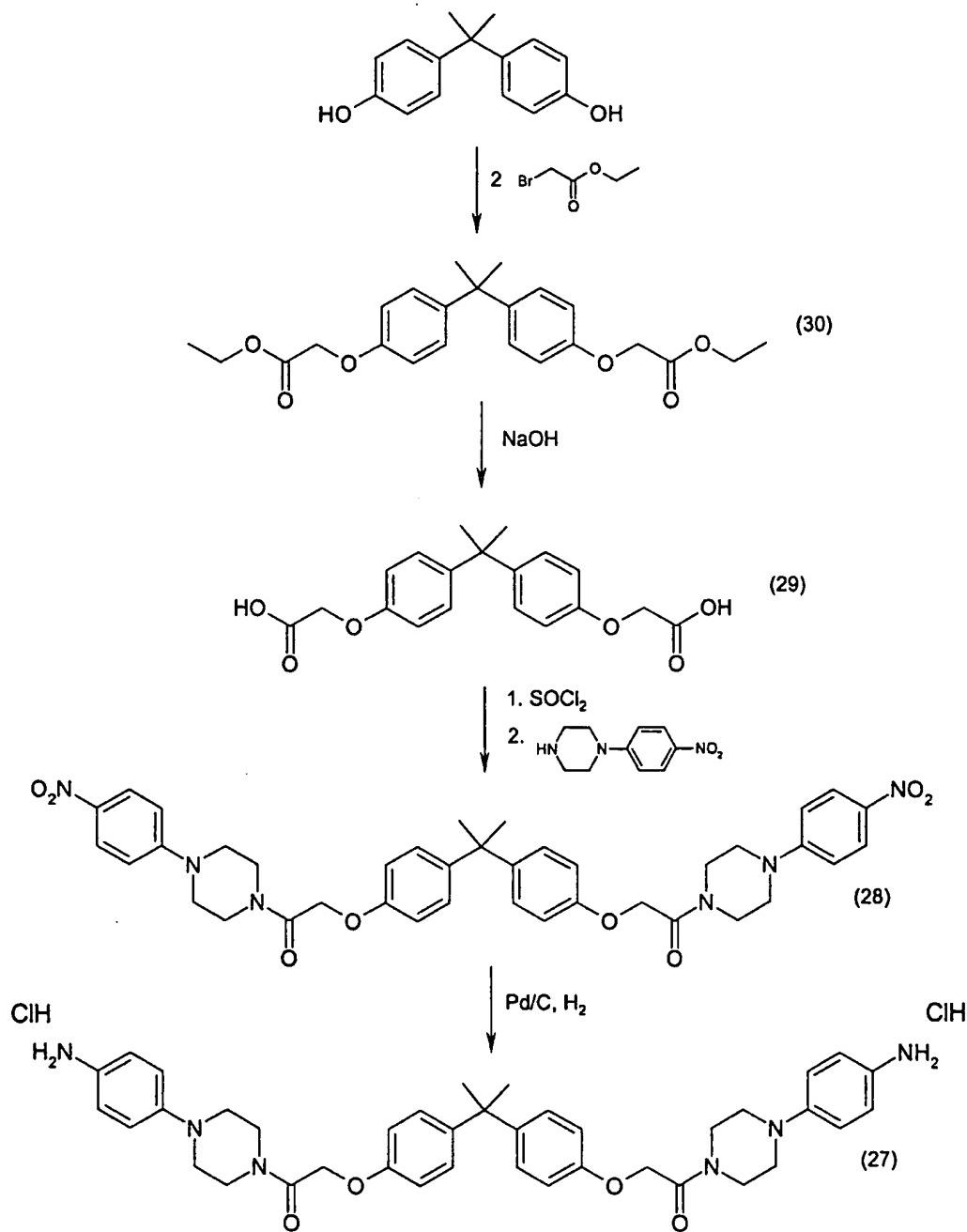
Bis{4-[4-(3-aminomethyl)benzoyl-piperazin-1-yl]carbonyl}4,4'-diamino-diphenylether
Dihydrochlorid (21)

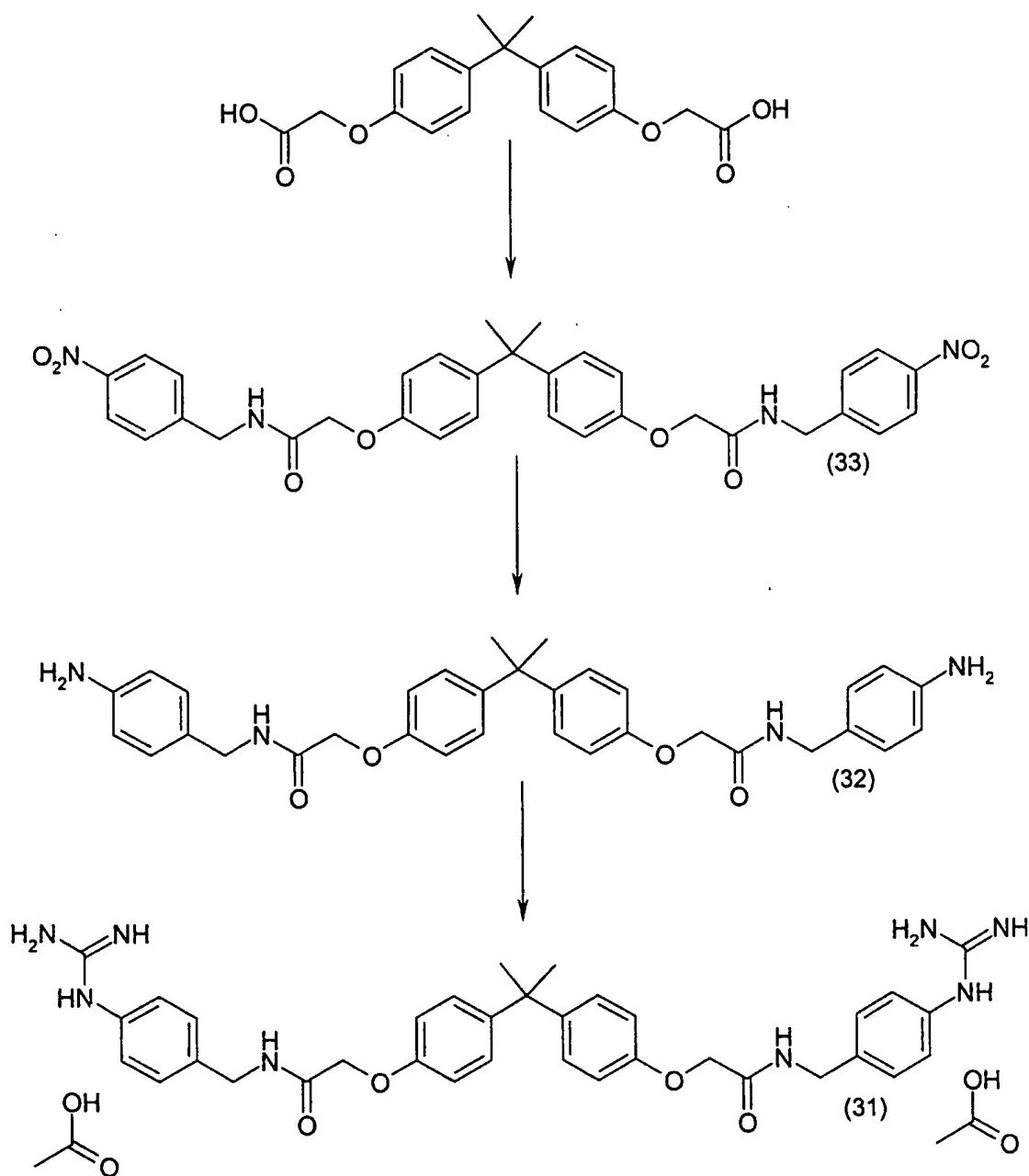
**Figur 7**

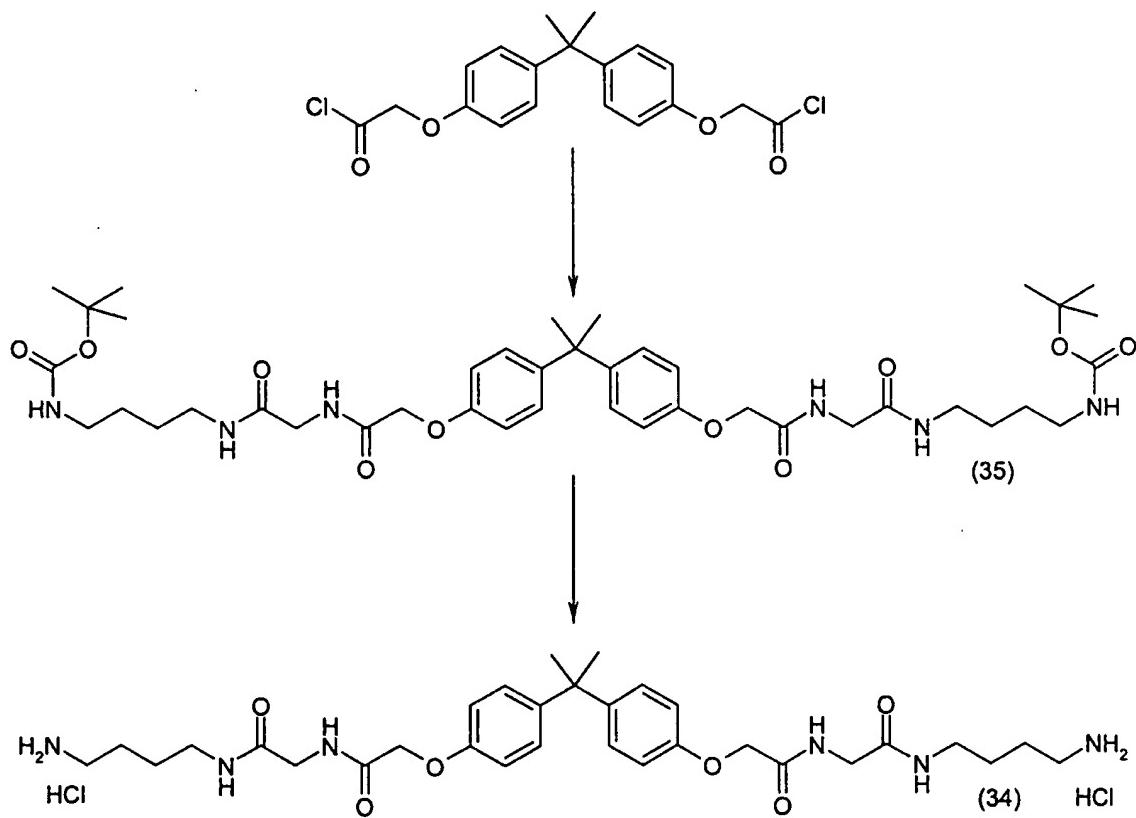
Di{4-[4-(4-aminomethyl)cyclohexanoylamino]piperidin-1-yl-carbomoyl}-cyclohexylmethan Dihydrochlorid (23)



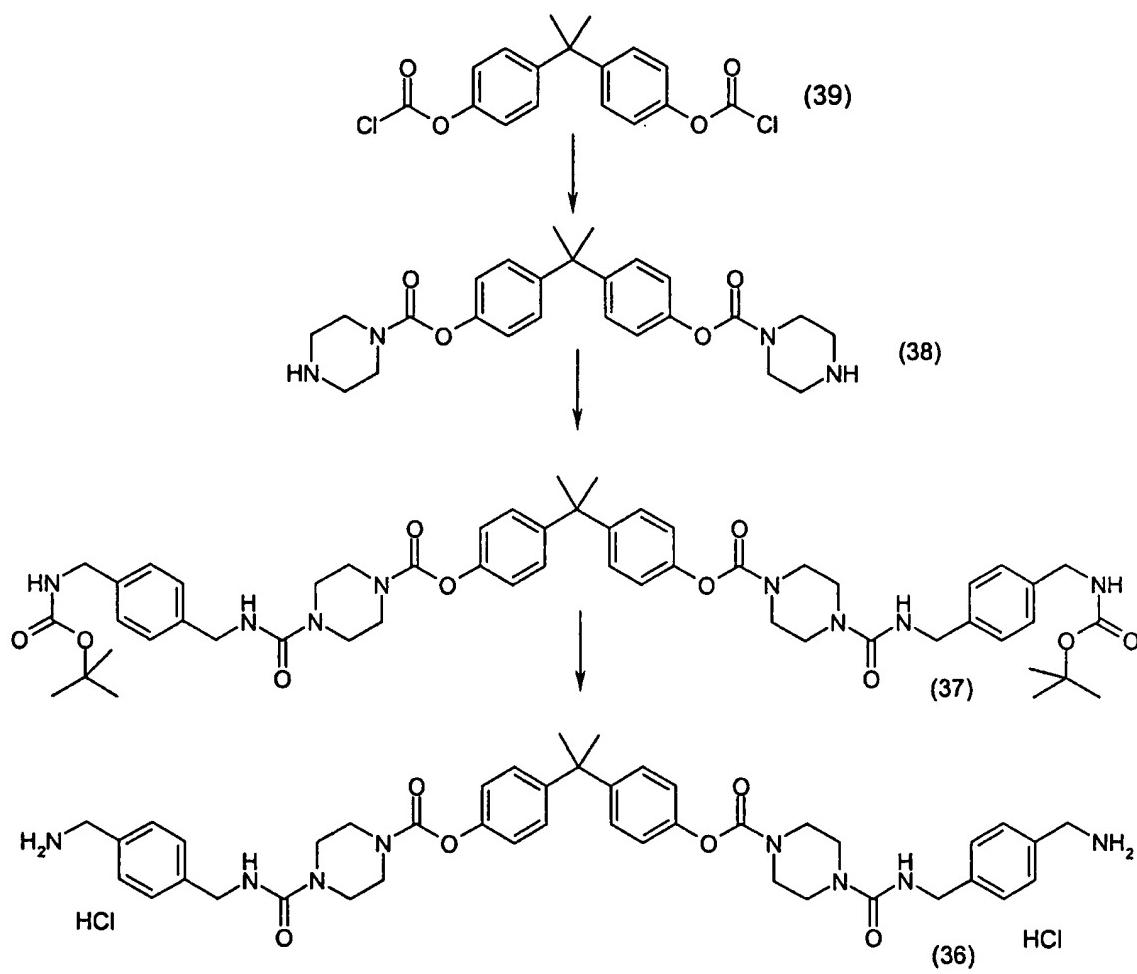
Figur 8

2,2-Bis(4-[4-(4-aminophenyl)-1-piperazinylcarbonyl-methoxy]phenyl)propan
Dihydrochloride (27)Figur 9

2,2-Bis-[4-(4-quanidyl-benzylamino)carbonylmethoxyphenyl]propan-dihydroacetat (31)Figur 10

2,2-Bis-[4-(10-amino-3,6-diaza-2,5-dioxodecyloxy)phenyl]propan-dihydrochlorid (34)**Figur 11**

12/12

2,2-Bis-{4-[4-(4-aminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinylcarbonyloxy]phenyl}propan (36)Figur 12